

ANEXA I

**LISTA CU DENUMIRILE COMERCIALE, FORMA(ELE) FARMACEUTICĂ(E),
CONCENTRAȚIA(IILE), CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE A(ALE) MEDICAMENTULUI
(ELOR), SOLICITANTUL (ȚII), DEȚINĂTORUL(II) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ ÎN
STATELE MEMBRE**

<u>Statul membru UE/SEE</u>	<u>Deținătorul autorizației de punere pe piață</u>	<u>Numele inventat</u>	<u>Concentrația</u>	<u>Forma farmaceutică</u>	<u>Calea de administrare</u>
Austria	GlaxoSmithKline Pharma GmbH, Albert Schweitzer- Gasse 6, A-1140 Wien, Austria	Valtrex 1000 mg - Filmdabletten	1000mg	Comprimate filmate	Administrare orală
Austria	Sandoz GmbH Biochemiestraße 10, 6250 Kundl Austria	Valaciclovir Sandoz 1000 mg - Filmdabletten	1000mg	Comprimate filmate	Administrare orală
Austria	GlaxoSmithKline Pharma GmbH, Albert Schweitzer- Gasse 6, A-1140 Wien Austria	Valtrex 500 mg - Filmdabletten	500mg	Comprimate filmate	Administrare orală
Austria	Sandoz GmbH Biochemiestraße 10, 6250 Kundl Austria	Valaciclovir Sandoz 500 mg - Filmdabletten	500mg	Comprimate filmate	Administrare orală
Austria	GlaxoSmithKline Pharma GmbH, Albert Schweitzer- Gasse 6, A-1140 Wien, Austria	Valtrex 250 mg - Filmdabletten	250mg	Comprimate filmate	Administrare orală
Austria	Sandoz GmbH Biochemiestraße 10, 6250 Kundl Austria	Valaciclovir Sandoz 250 mg - Filmdabletten	250mg	Comprimate filmate	Administrare orală
Belgia	GlaxoSmithKline s.a. /n.v., rue du Tilleul 13, B-1332 Genval, Belgia	Zelitrex	500mg	Comprimate filmate	Administrare orală
Belgia	GlaxoSmithKline s.a. /n.v., rue du Tilleul 13, B-1332 Genval, Belgia	Zelitrex	250mg	Comprimate filmate	Administrare orală

<u>Statul membru UE/SEE</u>	<u>Deținătorul autorizației de punere pe piață</u>	<u>Numele inventat</u>	<u>Concentrația</u>	<u>Forma farmaceutică</u>	<u>Calea de administrare</u>
Bulgaria	Glaxo Group Ltd Greenford Road Greenford Middlesex UB6 0NN Marea Britanie	Valtrex	500mg	Comprimate filmate	Administrare orală
Cipru	Glaxo Group Limited Berkeley Avenue Greenford Middlesex , UB6 0NN, Marea Britanie	Valtrex	500mg	Comprimate filmate	Administrare orală
Republica Cehă	The Wellcome Foundation Ltd., Glaxo Wellcome House Berkeley Avenue Greenford Middlesex UB6 0NN, Marea Britanie	Valtrex 500 mg	500mg	Comprimate filmate	Administrare orală
Danemarca	GlaxoSmithKline Pharma A/S, Nykaer 68 2605 Broendby, Danemarca	Zelitrex	1000mg	Comprimate filmate	Administrare orală
Danemarca	GlaxoSmithKline Pharma A/S, Nykaer 68 2605 Broendby, Danemarca	Zelitrex	500mg	Comprimate filmate	Administrare orală
Danemarca	GlaxoSmithKline Pharma A/S, Nykaer 68 2605 Broendby, Danemarca	Zelitrex	250mg	Comprimate filmate	Administrare orală
Estonia	Glaxo Wellcome Operations Glaxo Wellcome House, Berkeley Avenue, Greenford, Middlesex UB6 0NN, Marea Britanie	Valtrex	500mg	Comprimate filmate	Administrare orală

<u>Statul membru UE/SEE</u>	<u>Deținătorul autorizației de punere pe piață</u>	<u>Numele inventat</u>	<u>Concentrația</u>	<u>Forma farmaceutică</u>	<u>Calea de administrare</u>
Finlanda	The Wellcome Foundation Ltd. Greenford, Middlesex, United Kingdom	Valtrex	500mg	Comprimate filmate	Administrare orală
Finlanda	Orion Corporation Orionintie 1 FI-02200 Espoo, Finlanda	Valavir	500mg	Comprimate filmate	Administrare orală
Finlanda	GlaxoSmithKline Oy Piispansilta 9 A, 02230 Espoo, Finlanda	Valtrex	250mg	Comprimate filmate	Administrare orală
Franța	Laboratoire GlaxoSmithKline 100 route de Versailles 78163 Marly-le-Roi cedex, Franța	Zelitrex 500 mg, comprime enrobé	500mg	Comprimate filmate	Administrare orală
Franța	Laboratoire GlaxoSmithKline 100 route de Versailles 78163 Marly-le-Roi cedex, Franța	Zelitrex 1000 mg, comprime enrobé	1000mg	Comprimate filmate	Administrare orală
Franța	Laboratoires BIOGARAN 15, boulevard Charles de Gaulle 92707 COLOMBES Cedex Franța	Valaciclovir Biogaran 500 mg, comprime enrobé	500mg	Comprimate filmate	Administrare orală
Franța	Laboratoire GlaxoSmithKline 100 route de Versailles 78163 Marly-le-Roi cedex, Franța	Valaciclovir GSK 500 mg, comprime enrobé	500mg	Comprimate filmate	Administrare orală
Franța	sanofi-aventis France 1 – 13 boulevard Romain Rolland 75014 PARIS Franța	Valaciclovir Winthrop 500 mg, comprime enrobé	500mg	Comprimate filmate	Administrare orală

<u>Statul membru UE/SEE</u>	<u>Deținătorul autorizației de punere pe piață</u>	<u>Numele inventat</u>	<u>Concentrația</u>	<u>Forma farmaceutică</u>	<u>Calea de administrare</u>
Germania	GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG, Theresienhöhe 11, 80339 München, Germany	Valtrex	500mg	Comprimate filmate	Administrare orală
Germany	GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG, Theresienhöhe 11, 80339 München, Germany	Valtrex S	500mg	Comprimate filmate	Administrare orală
Germania	GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG, Theresienhöhe 11, 80339 München, Germany	Valtrex S 250 mg	250mg	Comprimate filmate	Administrare orală
Grecia	GlaxoSmithKline a.e.b.e, Leof. Kifissias 266, 152 32 Halandri, Athens, Grecia	Valtrex	1000mg	Comprimate filmate	Administrare orală
Grecia	GlaxoSmithKline a.e.b.e, Leof. Kifissias 266, 152 32 Halandri, Athens, Grecia	Valtrex	500mg	Comprimate filmate	Administrare orală
Grecia	GlaxoSmithKline a.e.b.e, Leof. Kifissias 266, 152 32 Halandri, Athens, Grecia	Valtrex	250mg	Comprimate filmate	Administrare orală
Islanda	GlaxoSmithKline ehf. Þverholt 14 105 Reykjavík, Islanda	Valtrex	500mg	Comprimate filmate	Administrare orală
Islanda	GlaxoSmithKline ehf. Þverholt 14 105 Reykjavík, Islanda	Valtrex	250mg	Comprimate filmate	Administrare orală

<u>Statul membru UE/SEE</u>	<u>Deținătorul autorizației de punere pe piață</u>	<u>Numele inventat</u>	<u>Concentrația</u>	<u>Forma farmaceutică</u>	<u>Calea de administrare</u>
Islanda	GlaxoSmithKline (Ireland) Ltd., Stonemasons Way, Rathfarnham, Dublin 16, Islanda	Valtrex 500mg Film-coated Tablet	500mg	Comprimate filmate	Administrare orală
Irlanda	GlaxoSmithKline (Ireland) Ltd., Stonemasons Way, Rathfarnham, Dublin 16, Irlanda	Valtrex 250mg Film-coated Tablet	250mg	Comprimate filmate	Administrare orală
Italia	GlaxoSmithKline S.p.A. - Via A. Fleming, 2 – 37135 Verona, Italia	Zelitrex	1000mg	Comprimate filmate	Administrare orală
Italia	Sigma Tau Industrie Farmaceutiche Riunite S.p.A Viale Shakespeare, 47 – 00144 Roma, Italia	Talavir	1000mg	Comprimate filmate	Administrare orală
Italia	GlaxoSmithKline S.p.A. - Via A. Fleming, 2 – 37135 Verona, Italia	Zelitrex	500mg	Comprimate filmate	Administrare orală
Italia	Sigma Tau Industrie Farmaceutiche Riunite S.p.A Viale Shakespeare, 47 – 00144 Roma, Italia	Talavir	500mg	Comprimate filmate	Administrare orală
Italia	GlaxoSmithKline S.p.A. - Via A. Fleming, 2 – 37135 Verona, Italia	Zelitrex	250mg	Comprimate filmate	Administrare orală
Italia	Sigma Tau Industrie Farmaceutiche Riunite S.p.A Viale Shakespeare, 47 – 00144 Roma, Italia	Talavir	250mg	Comprimate filmate	Administrare orală

<u>Statul membru UE/SEE</u>	<u>Deținătorul autorizației de punere pe piață</u>	<u>Numele inventat</u>	<u>Concentrația</u>	<u>Forma farmaceutică</u>	<u>Calea de administrare</u>
Letonia	GlaxoSmithKline Latvia SIA, Bruņinieku iela 5, Rīga, LV-1001 Latvia	Valtrex 500 mg film-coated tablets	500mg	Comprimate filmate	Administrare orală
Lituania	The Wellcome Foundation Ltd, Glaxo Wellcome House, Berkeley Avenue, Greenford, Middlesex UB6 0NN, Marea Britanie	Valtrex	500mg	Comprimate filmate	Administrare orală
Luxemburg	GlaxoSmithKline s.a. /n.v., rue du Tilleul 13, B-1332 Genval, Belgia	Zelitrex	500mg	Comprimate filmate	Administrare orală
Luxemburg	GlaxoSmithKline s.a. /n.v., rue du Tilleul 13, B-1332 Genval, Belgia	Zelitrex	250mg	Comprimate filmate	Administrare orală
Malta	The Wellcome Foundation Limited Glaxo Wellcome House, Berkeley Avenue, Greenford, Middlesex, UB6 0NN, Marea Britanie	Valtrex	500mg	Comprimate filmate	Administrare orală
Olanda	GlaxoSmithKline BV Huis ter Heideweg 62 3705 LZ Zeist, Olanda	Zelitrex 500 mg	500mg	Comprimate filmate	Administrare orală
Olanda	GlaxoSmithKline BV Huis ter Heideweg 62 3705 LZ Zeist, Olanda	Zelitrex 250 mg	250mg	Comprimate filmate	Administrare orală

<u>Statul membru UE/SEE</u>	<u>Deținătorul autorizației de punere pe piață</u>	<u>Numele inventat</u>	<u>Concentrația</u>	<u>Forma farmaceutică</u>	<u>Calea de administrare</u>
Norvegia	GlaxoSmithKline AS Forskingsveien 2A Postboks 180 Vinderen 0319 Oslo, Norvegia	Valtrex	1000mg	Comprimate filmate	Administrare orală
Norvegia	GlaxoSmithKline AS Forskingsveien 2A Postboks 180 Vinderen 0319 Oslo, Norvegia	Valtrex	500mg	Comprimate filmate	Administrare orală
Norvegia	GlaxoSmithKline AS Forskingsveien 2A Postboks 180 Vinderen 0319 Oslo, Norvegia	Valtrex	250mg	Comprimate filmate	Administrare orală
Polonia	GlaxoSmithKline Export Ltd, 980 Great West Road, Brentford, Middlesex, TW8 9GS Marea Britanie	Valtrex	500mg	Comprimate filmate	Administrare orală
Portugalia	Laboratórios Wellcome de Portugal, Lda, Rua Dr António Loureiro Borges, nº3 Arquiparque - Miraflores 1495-131 Algés Portugalia	Valtrex	1000mg	Comprimate filmate	Administrare orală
Portugalia	Alter, SA Estrada Marco do Grilo Zemouto - Coia 2830 Barreiro Portugalia	Valavir	1000mg	Comprimate filmate	Administrare orală

<u>Statul membru UE/SEE</u>	<u>Deținătorul autorizației de punere pe piață</u>	<u>Numele inventat</u>	<u>Concentrația</u>	<u>Forma farmaceutică</u>	<u>Calea de administrare</u>
Portugalia	Laboratórios Wellcome de Portugal, Lda, Rua Dr António Loureiro Borges, nº3 Arquiparque - Miraflores 1495-131 Algés Portugalia	Valtrex	500mg	Comprimare filmate	Administrare orală
Portugalia	Alter, SAEstrada Marco do Grilo Zemouto - Coia 2830 Barreiro Portugalia	Valavir	500mg	Comprimare filmate	Administrare orală
Portugalia	Laboratórios Wellcome de Portugal, Lda, Rua Dr António Loureiro Borges, nº3 Arquiparque - Miraflores 1495-131 Algés Portugalia	Valtrex	250mg	Comprimare filmate	Administrare orală
Portugalia	Alter, SAEstrada Marco do Grilo Zemouto - Coia 2830 Barreiro Portugalia	Valavir	250mg	Comprimare filmate	Administrare orală
România	The Wellcome Foundation Limited, Glaxo Wellcome House, Berkeley Avenue, Greenford, Middlesex UB6 0NN, Marea Britanie	Valtrex	500mg	Comprimare filmate	Administrare orală
Republica Slovacă	GlaxoSmithKline Slovakia s.r.o., Galvaniho 7/A, 82104 Bratislava Republica Slovacă	Valtrex	500mg	Comprimare filmate	Administrare orală

<u>Statul membru UE/SEE</u>	<u>Deținătorul autorizației de punere pe piață</u>	<u>Numele inventat</u>	<u>Concentrația</u>	<u>Forma farmaceutică</u>	<u>Calea de administrare</u>
Slovenia	GSK do.o., Ljubljana Knezov štrdon 90 1001 Ljubljana Slovenia	Valtrex	500mg	Comprimate filmate	Administrare orală
Spania	GlaxoSmithKline, S.A Severo Ochoa, 2 ,28760, Tres Cantos Madrid Spania	Valtrex	1000mg	Comprimate filmate	Administrare orală
Spania	GlaxoSmithKline, S.A Severo Ochoa, 2 ,28760, Tres Cantos Madrid Spania	Virval	1000mg	Comprimate filmate	Administrare orală
Spania	Allen Farmacéutica S.A. Severo Ochoa, 2 ,28760, Tres Cantos Madrid Spania	Valaciclovir Allen	1000mg	Comprimate filmate	Administrare orală
Spania	Smithkline Beecham Farma S.A. Severo Ochoa, 2 ,28760, Tres Cantos Madrid Spania	Valherpes	1000mg	Comprimate filmate	Administrare orală
Spania	GlaxoSmithKline, S.A Severo Ochoa, 2 ,28760, Tres Cantos Madrid Spania	Valtrex	500mg	Comprimate filmate	Administrare orală
Spania	GlaxoSmithKline, S.A Severo Ochoa, 2 ,28760, Tres Cantos Madrid Spania	Virval	500mg	Comprimate filmate	Administrare orală
Spania	Allen Farmacéutica S.A. Severo Ochoa, 2 ,28760, Tres Cantos Madrid Spania	Valaciclovir Allen	500mg	Comprimate filmate	Administrare orală

<u>Statul membru UE/SEE</u>	<u>Deținătorul autorizației de punere pe piață</u>	<u>Numele inventat</u>	<u>Concentrația</u>	<u>Forma farmaceutică</u>	<u>Calea de administrare</u>
Spania	Smithkline Beecham Farma S.A. Severo Ochoa, 2 ,28760, Tres Cantos Madrid Spania	Valherpes	500mg	Comprimate filmate	Administrare orală
Suedia	GlaxoSmithKline AB Box 516 169 29 Solna, Suedia	Valtrex	1 g	Comprimate filmate	Administrare orală
Suedia	GlaxoSmithKline AB Box 516 169 29 Solna, Suedia	Valtrex	500mg	Comprimate filmate	Administrare orală
Suedia	GlaxoSmithKline AB Box 516 169 29 Solna, Suedia	Valtrex	250mg	Comprimate filmate	Administrare orală
Marea Britanie	The Wellcome Foundation Ltd Glaxo Wellcome House Berkeley Avenue Greenford Middlesex UB6 0NN, Marea britanie Trading as; GlaxoSmithKline UK Stockley Park West Uxbridge Middlesex UB11 1BT Marea Britanie	Valtrex	500mg	Comprimate filmate	Administrare orală

<u>Statul membru UE/SEE</u>	<u>Deținătorul autorizației de punere pe piață</u>	<u>Numele inventat</u>	<u>Concentrația</u>	<u>Forma farmaceutică</u>	<u>Calea de administrare</u>
Marea Britanie	The Wellcome Foundation Ltd Glaxo Wellcome House Berkeley Avenue Greenford Middlesex UB6 0NN, Marea Britanie Trading as; GlaxoSmithKline UK Stockley Park West Uxbridge Middlesex UB11 1BT Marea Britanie	Valtrex	250mg	Comprimate filmate	Administrare orală

ANEXA II

CONCLUZII ȘTIINȚIFICE ȘI MOTIVE PENTRU MODIFICAREA REZUMATULUI CARACTERISTICILOR PRODUSULUI, ETICHETĂRII ȘI PROSPECTULUI PREZENTATE DE EMEA

CONCLUZII ȘTIINȚIFICE

REZUMAT GENERAL AL EVALUĂRII ȘTIINȚIFICE PENTRU VALTREX ȘI DENUMIRILE ASOCIATE (A SE VEDEA ANEXA I)

Valtrex este un comprimat oral care conține valaciclovir (VACV), precursorul medicamentos esterificat al compusului antiherpetic Aciclovir (ACV).

Aciclovir este un puternic inhibitor selectiv al mai multor virusi herpetici, incluzând patogenii umani virusul herpes simplex (VHS), virusul varicelo-zosterian (VVZ) și citomegalovirusul (CMV). Aciclovir inhibă polimeraza ADN-ului virusului herpetic. Valaciclovir este convertit rapid și aproape complet în aciclovir și L-valină prin metabolizare intestinală și hepatică de prim pasaj. Valaciclovir atinge o biodisponibilitate ridicată a aciclovirului care permite o dozare mai puțin frecventă.

Valtrex (și denumirile asociate) a (au) fost inclus(e) în lista de produse pentru armonizarea Rezumatelor caracteristicilor produsului (RCP) întocmită de CMD(h), în conformitate cu articolul 30 alineatul (2) din Directiva 2001/83/CE, cu modificările ulterioare. Datorită deciziilor naționale divergente adoptate de statele membre cu privire la autorizarea produselor menționate mai sus (și a denumirilor asociate), Comisia Europeană a notificat o sesizare oficială în temeiul articolului 30 alineatul (2) din Directiva 2001/83/CE pentru soluționarea divergențelor dintre RCP-urile autorizate la nivel național și, prin urmare, pentru armonizarea RCP-urilor de pe întreg teritoriul Uniunii Europene. CHMP a adoptat o listă de întrebări la 20 noiembrie 2008 și alte trei liste de probleme nerezolvate.

GlaxoSmithKline a convenit cu Agenția Europeană pentru Medicamente să armonizeze datele de calitate CMC (Modulul 3) în cadrul acestei proceduri de sesizare în temeiul articolului 30. Punctele de dezacord se referă în principal la secțiunile 4.1, 4.2, 4.3 și 4.6 din RCP.

Secțiunea 4.1 Indicații terapeutice

CHMP a discutat formularea pentru următoarele indicații luând în considerare propunerile deținătorului autorizației de punere pe piață (DAPP), RCP-urile naționale actuale și cunoștințele științifice existente:

- 1- Infecții cu virusul varicelo-zosterian (VVZ) – herpes zoster
- 2- Infecții cu virusul herpes simplex (VHS)
- 3- Infecții cu citomegalovirus (CMV)

Indicația 1 Infecții cu virusul varicelo-zosterian (VVZ) – herpes zoster

A fost acceptată următoarea indicație:

„Valtrex este indicat pentru tratamentul herpesului zoster (zona zoster) și zosterului oftalmic la adulți imunocompetenți.

Valtrex este indicat pentru tratamentul herpesului zoster la pacienți adulți cu imunosupresie ușoară sau moderată.”

CHMP a aprobat propunerea DAPP de a șterge „*Valtrex accelerează remisia dureriiși a nevralgiei postherpetice*”, informațiile fiind mutate la secțiunea 5.1.

În ceea ce privește prevenirea complicațiilor oculare, prezente în RCP-urile din unele state membre, CHMP a remarcat că acesta este un beneficiu secundar al tratamentului infecției cu VVZ; prin urmare, această porțiune a indicației a fost inclusă într-o afirmație din secțiunea 5.1.

Indicația 2- Infecții cu virusul herpes simplex (VHS)

În ceea ce privește herpesul simplex, au existat diferențe între statele membre legate de locul infectării și recomandările de tratament, supresie sau prevenire.

Tratamentul VHS

Pentru a dovedi siguranța și eficacitatea valaciclovirului pentru tratamentul VHS, DAPP a evaluat produsul în cadrul unui program de dezvoltare clinică care a cuprins șase studii ce au vizat infecția cu herpes genital (VHS-2).

Aceste studii au demonstrat că valaciclovir este superior față de placebo și/sau la fel de eficace ca aciclovir în reducerea duratei episoadelor, a eliminării virale și a timpului de vindecare a leziunilor.

Supresia VHS pentru reducerea erupțiilor (episoade recurente de herpes simplex genital)

Pentru a demonstra eficacitatea supresiei recidivelor de herpes genital, DAPP a prezentat două studii (123-026 și 123-037). Valaciclovir a fost semnificativ mai eficace decât placebo în întârzierea timpului până la prima recidivă a herpesului genital (Patel, 1997; Reitano, 1998). O recentă meta-analiză (Lebrun-Vignes, 2007) a furnizat date de susținere suplimentare pentru această indicație.

Supresia herpesului genital pentru reducerea riscului de transmitere

DAPP a prezentat studiul HS2AB3009 pentru a demonstra eficacitatea terapiei supresive cu valaciclovir (500 mg o dată pe zi).

CHMP a concluzionat că indicația referitoare la profilaxia transmiterii herpesului genital cu VACV nu poate fi considerată o indicație în sine, ci mai degrabă asociată cu tratamentul inițial și recurent al herpesului genital. Aceste informații sunt incluse în secțiunea 4.4 din RCP.

Tratamentul și supresia infecțiilor oculare asociate cu VHS

DAPP a prezentat mai multe studii de evaluare a eficacității aciclovirului oral pentru cheratita asociată cu VHS în urma keratoplastiei penetrante (Barney, 1994; van Rooij, 1995, 2003).

Dozajele aprobate s-au bazat pe estimările comparative ale expunerii sistemice la aciclovir (Weller, 2000). Rezultatele studiului Weller au demonstrat că valaciclovir este comparabil cu aciclovir în prevenirea keratitei herpetice în cadrul urmăririi postoperatorii pe termen lung.

CHMP a considerat că au fost raportate doar studii de amploare limitată și calitate necunoscută. De asemenea, siguranța concentrațiilor intraoculare potențial mai mari de aciclovir după utilizarea valaciclovirului în ochii infectați nu a fost abordată în mod satisfăcător. CHMP a concluzionat că singura utilizare oculară care trebuie reținută este *tratamentul zosterului oftalmic*.

CHMP a fost de acord să includă o trimitere la VHS ocular în secțiunea 5.1. „*Valtrex reduce riscul complicațiilor oculare ale zosterului oftalmic*.”

Infecții cu herpes labial (VHS-1)

Pentru justificarea acestei indicații propuse, DAPP a prezentat două studii randomizate, controlate prin placebo (HS230027 și HS0028) [Spruance, 2003], de evaluare a eficacității și siguranței unui regim de dozare cu VACV de 2000 mg de două ori pe zi timp de 1 zi, comparativ cu placebo. Pe baza rezultatelor acestor două studii, Forumul internațional de management al herpesului (IHMF) [Gilbert, 2007] recomandă o terapie pe termen scurt la doze ridicate pentru tratamentul herpesului labial ca alternativă la alte regimuri aprobate.

DAPP a prezentat mai multe documente esențiale care descriu studiul HS230027 și studiul HS230028 și o analiză a datelor care justifică terapia pe termen scurt la doze ridicate la adolescenți și adulți imunocompetenți. Acestea includ, de asemenea, o prezentare generală clinică care descrie siguranța și eficacitatea în cadrul studiilor de eficacitate pivot. CHMP a fost de acord că, pentru herpesul labial, valaciclovir 2000 mg de două ori pe zi timp de o zi este un tratament eficace la adulți și adolescenți. CHMP a considerat că *herpesul labial* este inclus în indicația „*Tratamentul și supresia infecțiilor cu VHS ale pielii și mucoaselor*” și a concluzionat că nu merită să fie specificat la secțiunea 4.1 din RCP deși administrarea pe termen scurt este menționată la secțiunea 4.2.

CHMP a fost de acord cu eliminarea mai multor indicații specifice (respectiv, herpes labial, infecții oculare cu VHS, reducerea transmiterii).

Mai multe indicații nu au fost aprobate în toate statele membre, în special pentru pacienții *imunocompromiși*.

Siguranța și eficacitatea valaciclovirului pentru tratamentul VHS la pacienții imunocompromiși au fost evaluate în cadrul studiului 123-008, dar sunt disponibile date limitate care demonstrează eficacitatea și posologia optimă a VACV în tratamentul VHS la pacienții imunocompromiși.

Supresia VHS la pacienții infectați cu HIV

Au fost realizate studiile 123-007 și HS230018 pentru a evalua siguranța și eficacitatea valaciclovirului în supresia episoadelor recurente de VHS ano-genital la subiecții infectați cu HIV (Conant, 2002).

CHMP a aprobat următoarea formulare pentru tratamentul virusului herpes simplex:

„Valtrex este indicat

- pentru tratamentul și supresia infecțiilor cu VHS ale pielii și mucoaselor, inclusiv*
 - tratamentul primului episod de herpes genital la adulți și adolescenți imunocompetenți și la adulți imunocompromiși*
 - tratamentul recidivelor de herpes genital la adulți și adolescenți imunocompetenți și la adulți imunocompromiși*
 - supresia herpesului genital recurent la adulți și adolescenți imunocompetenți și la adulți imunocompromiși*
- Tratamentul și supresia infecțiilor oculare recurente cu VHS.”*

Indicația 3 Infecții cu citomegalovirus (CMV)

Profilaxia citomegalovirusului nu a fost aprobată în unele state membre.

Citomegalovirus este o cauză principală a malformațiilor congenitale asociate virusului, inclusiv a retardului mintal și surdității, și poate provoca boli severe și fatale la persoanele imunocompromise, în special la beneficiarii de transplant de măduvă osoasă (TMO), de transplant de organe solide și la pacienții imunodeprimați cum sunt cei infectați cu HIV.

DAPP a realizat două studii pentru a determina siguranța și eficacitatea VACV comparativ cu ACV sau placebo pentru profilaxia infecției și bolii CMV în transplantul de organe solide.

Primul a fost un studiu pivot (studiul 123-012) la pacienții cu transplant renal, iar cel de-al doilea a fost un studiu de mai mică amploare (studiul 123-031) la adulții beneficiari de transplant cardiac. În studiul 123-012, rezultatele indică faptul că tratamentul profilactic cu VACV oral la pacienții cu transplant renal a redus incidența sau a întârziat instalarea bolii CMV atât la beneficiarii seropozitivi, cât și la cei seronegativi. Rezultatele studiului 123-031 au demonstrat o diferență semnificativă în ceea ce privește timpul până la apariția antigenemiei la CMV și întârzieri similare ale rejecției acute și mai puține infecții oportuniste sau alte infecții herpetice în favoarea VACV.

DAPP a prezentat două studii pentru a justifica utilizarea în siguranță a VACV (studiul 123-016 și studiul 123-039). Profilul de siguranță al tratamentului profilactic intravenos cu ganciclovir și cel al tratamentului oral cu VACV au fost comparabile și au fost ambele similare cu cel al grupului tratat cu placebo. Reacțiile adverse (RA) raportate au fost reacții deja enumerate și nu s-au putut identifica semnale de siguranță noi și semnificative.

DAPP a afirmat că valaciclovir a oferit o eficacitate dovedită pentru profilaxia infecției și bolii CMV și a influențat pozitiv alte rezultate, precum rejecția grefei și infecțiile oportuniste.

CHMP a remarcat că aceste rezultate ar confirma un efect suplimentar al VACV, deși acesta nu poate fi considerat o indicație primară de tratament, dar poate fi adnotat la secțiunea 5.1.

CHMP a cerut, de asemenea, DAPP să ofere asigurări cu privire la faptul că raportul risc/beneficiu al valaciclovirului poate fi considerat similar cu cel al valganciclovirului, utilizat în prezent pe scară largă în practica clinică.

Pentru a demonstra siguranța și eficacitatea valaciclovirului în profilaxia bolii CMV la beneficiarii de transplant, DAPP a prezentat patru studii clinice controlate, randomizate: Lowance, 1999; Egan, 2002; Ljungman, 2002; Winston, 2003.

Studiul Lowance a demonstrat că tratamentul profilactic cu valaciclovir este o modalitate sigură și eficace de a preveni boala CMV în urma transplantului renal.

Rezultatele studiului Egan au indicat că dozele ridicate de valaciclovir au întârziat semnificativ incidența antigenemiei la CMV și au avut efecte pozitive asupra timpului până la apariția infecțiilor, simptomelor și bolii CMV comparativ cu dozele scăzute de aciclovir oral.

Studiul Ljungman a demonstrat că valaciclovir este semnificativ mai eficace decât aciclovir oral în reducerea incidenței infecției cu CMV ($P < 0,0001$), iar siguranța valaciclovirului oral este similară cu cea a aciclovirului oral în doze mari.

Autorii studiului Winston au concluzionat că valaciclovir oral poate fi o alternativă eficientă la ganciclovirul intravenos pentru profilaxia bolii CMV în urma transplantului de măduvă osoasă.

Luând în considerare rezultatele studiilor de mai sus, CHMP a aprobat utilizarea valaciclovirului pentru profilaxia infecției cu CMV. Cu toate acestea, utilizarea valaciclovirului în profilaxia transplantului trebuie limitată la transplantul de organe solide.

CHMP aprobă următoarea formulare:

„Valtrex este indicat pentru profilaxia infecției și bolii CMV în urma transplantului de organe solide la adulți și adolescenți.”

Secțiunea 4.2 Doze și mod de administrare

Au existat diferențe între statele membre în ceea ce privește secțiunea 4.2. Unele state membre au inclus recomandări privind o doză mai mare decât alte state membre în anumite situații.

Herpes labial

DAPP a obținut aprobarea în unele state membre pentru utilizarea valaciclovirului la o doză mai mare și o durată mai scurtă (2 g de două ori pe zi timp de o zi) în tratamentul herpesului labial (recomandarea de practică clinică a Forumului internațional de management al herpesului (IHMF) [Gilbert, 2007]).

CHMP a considerat că herpesul labial nu ar trebui să fie o indicație de tratament specifică, totuși posologia pentru herpesul labial ar putea fi menționată la această secțiune. Rapoartele de studiu incluse au arătat că nu s-au constatat beneficii clinice suplimentare în cazul tratamentului de 2 zile față de tratamentul de 1 zi (Spruance, 2003). Cu toate acestea, regimul de tratament de 1 zi cu valaciclovir oferă pacienților o alternativă de dozare convenabilă comparativ cu terapiile topice disponibile și cu regimurile cu aciclovir și valaciclovir pe termen mai lung.

CHMP a aprobat următoarea formulare: *„Pentru herpesul labial (al buzelor), valaciclovir 2000 mg de două ori pe zi timp de o zi este un tratament eficient la adulți și adolescenți. Cea de-a doua doză trebuie luată la aproximativ 12 ore (nu mai devreme de 6 ore) după prima doză.”*

Insuficiență renală

Unele state membre au revizuit recomandările de dozare la pacienții cu *insuficiență renală* în tratamentul herpesului zoster pe baza semnalelor de siguranță.

CHMP a propus reducerea dozelor în insuficiența renală, dar DAPP a fost de părere că frazele de precauție privind utilizarea la pacienții vârstnici și la pacienții cu insuficiență renală, menținerea unei hidratări suficiente și respectarea reducerilor recomandate ale dozelor pentru pacienții cu insuficiență renală sunt adecvate și suficiente.

De asemenea, DAPP a afirmat că studiile pivot cu valaciclovir pentru tratamentul infecțiilor cu VHS și VVZ și pentru supresia recidivelor de VHS aveau criterii de înscriere care excludeau majoritatea subiecților cu insuficiență renală semnificativă. Criteriile au variat de la un studiu la altul, dar au exclus subiecții cu niveluri ale creatininei serice mai mari decât limita superioară a valorilor normale ($Scr > LSVN$), $Scr > 1,5 \text{ mg/dl}$ ($\sim 133 \text{ uM}$) sau cu un clearance al creatininei mai mic de 35 ml/min . Prin urmare, datele nu au fost suficiente pentru analizele subgrupurilor cu privire la eficacitate și siguranță.

DAPP nu deținea date care să indice că pacienții cu insuficiență renală au un raport farmacocinetică/farmacodinamică modificat în comparație cu pacienții cu funcție renală normală, astfel încât să necesite o expunere crescută la aciclovir pentru un efect terapeutic comparabil. Astfel, eficacitatea diferitelor doze de valaciclovir la pacienți cu grade similare ale funcției renale nu a putut fi comparată.

CHMP a concluzionat că nu există date care să sugereze că pacienții cu insuficiență renală au nevoie de o expunere crescută pentru obținerea efectului terapeutic. CHMP a recomandat o limită la

10 ml/min în acest caz (conducând la o expunere estimată de 39-63 la < 10 ml/min și de 43-77 la un CLcr de 10-30 ml/min).

CHMP a acceptat o posologie redusă în insuficiența renală.

CHMP a solicitat DAPP să discute mai detaliat ajustarea propusă a dozei pentru *insuficiența renală* în cazul tratamentului de o zi al *herpesului labial*. Doza este deja redusă cu 50% la un CLcr de 30-49 ml/min, în timp ce pentru infecțiile cu virusul varicelo-zosterian, care au o doză normală în aproximativ același interval cu cel propus pentru *herpesul labial*, doza este redusă cu 33% la un CLcr de 30-49 ml/min.

DAPP a prezentat motivația de ajustare a dozei pentru tratamentul herpesului labial la subiecți cu insuficiență renală. Au fost descrise două studii de siguranță și eficacitate randomizate, dublu-oarbe, controlate prin placebo pentru a confirma utilizarea valaciclovirului în tratamentul herpesului labial. Estimările clearance-ului creatininei au fost similare între tratamente și între cele două studii. Selecția posologiei pentru tratamentul herpesului labial s-a bazat pe administrarea unor doze mari de valaciclovir în timpul fazei prodromale, ținând concentrații plasmatice mai mari de IC99 *in vitro*, plecând de la ipoteza că efectul antiviral optim ar fi obținut în urma unei expuneri sistemice ridicate în perioada în care replicarea virală predomină temporar asupra răspunsului imun al gazdei. În consecință, evaluarea regimurilor de dozare cu valaciclovir pentru pacienții cu insuficiență renală a fost astfel obținută încât *concentrațiile maxime de aciclovir* (Cmax) s-ar apropia de cele rezultate din dozarea de 2000 mg de două ori pe zi timp de o zi la subiecții cu un CLcr cuprins între 50 și 120 ml/min. Sunt, de asemenea, luate în considerare estimările pentru aria totală de sub curba concentrație-timp pentru aciclovir (ASC).

Estimările raporturilor dintre farmacocinetica aciclovirului și funcția renală sunt obținute de la subiecții din studiile P66-01, P66-02, P66-09 și P66-10 care au primit o doză de valaciclovir de 1000 mg.

Biodisponibilitatea aciclovirului din valaciclovir scade într-o anumită măsură când doza crește. Astfel, în afară de farmacocinetica modificată a aciclovirului în insuficiența renală, acest factor trebuie, de asemenea, luat în considerare în dezvoltarea ajutării dozelor pe baza Cmax și/sau ASC.

Pe baza rezultatelor studiului P66-09, s-a presupus că estimările biodisponibilității relative a aciclovirului din diferitele niveluri de doză ale valaciclovirului sunt independente de funcția renală. Pentru regimurile de dozare propuse cu valaciclovir, ariile ASC totale previzionate pentru aciclovir la subiecții cu insuficiență renală severă sunt mai mari decât cele estimate la subiecții cu insuficiență renală mai puțin severă. Cu toate acestea, motivele principale de îngrijorare legate de siguranța aciclovirului se referă în primul rând la efectele acute reversibile asupra funcției renale din cauza potențialului de cristalizare în tubii renali. Deși rare, acestea se consideră a fi asociate cu concentrații maxime ridicate și nu cu ASC. De asemenea, rezultatele modelelor alese pentru predicțiile Cmax și ASC au fost conservatoare prin prevederea unor estimări mai mari pentru subiecții cu insuficiență renală severă. Având în vedere concentrațiile maxime prevăzute în acest grup care par să se apropie de limita inferioară a intervalului pentru subiecții cu un CLcr ≥ 50 ml/min și faptul că doar o singură doză ar fi administrată, sunt prezentate asigurări în ceea ce privește caracterul adecvat al regimurilor propuse. Se estimează că variabilitatea farmacocinetică (% CV) a Cmax și ASC va fi similară pentru diferitele doze și grade de insuficiență renală.

CHMP a remarcat că reducerile sugerate ale dozelor pentru insuficiența renală în tratamentul herpesului labial sunt într-o anumită măsură diferite față de cele pentru alte indicații, întrucât doza este deja înjumătățită la un CLcr de 30-49 ml/min, în pofida dozei relativ scăzute. Pentru alte indicații în care doza normală se află în intervalul inferior, reducerile dozelor în insuficiența renală nu au loc înainte ca CLcr să scadă sub 30 ml/min, întrucât, la aceste niveluri de expunere, creșterea estimată a expunerii la un CLcr de 30-49 ml/min nu este considerată un risc ridicat pentru siguranță.

CHMP a solicitat să i se prezinte motivația de la baza dozelor propuse în herpesul labial din cauza unui motiv de îngrijorare legat de faptul că o reducere a dozei deja la un CLcr de 49 ml/min ar putea conduce eventual la subexpunere. Cu toate acestea, datele modelate prezentate au indicat că Cmax (despre care se sugerează că ar fi importantă pentru tratamentul pe termen scurt al herpesului labial) și ASC vor fi în continuare suficiente în grupul cu un CLcr de 30-49 ml/min. Trebuie reținut faptul că

modelarea se bazează pe unele raporturi nu foarte solide, de exemplu, C_{max} în raport cu clearance-ul creatininei. Cu toate acestea, având în vedere indicația relativ benignă, o abordare conservatoare ar putea fi adecvată pentru reducerea potențialului risc pentru siguranță.

Pacienți imunocompromiși

DAPP a afirmat că, de obicei, se recomandă administrarea unor doze mai mari de valaciclovir la subiecții imunocompromiși comparativ cu subiecții imunocompetenți în cazul unei indicații comune. La solicitarea CHMP, DAPP a reanalizat utilizarea valaciclovirului pentru tratamentul herpesului zoster la pacienți imunocompromiși și a reexaminat ghidurile de tratament. Ghidurile franceze recomandă valaciclovir 1000 mg de 3 ori pe zi (TID) cu o urmărire atentă [Yeni, 2008]. IDSA (Societatea americană pentru boli infecțioase) recomandă valaciclovir 1000 mg TID [Dworkin, 2007], iar Conferința europeană privind infecțiile în leucemie recomandă același dozaj de valaciclovir timp de cel puțin 7 zile [Styczynski, 2009].

CDC susține că trebuie instituită o terapie antivirală promptă la toți pacienții cu herpes zoster imunodeprimați în decurs de 1 săptămână de la instalarea erupției cutanate sau în orice moment înainte de acoperirea completă cu cruste a leziunilor. Tratamentul oral cu valaciclovir 1000 mg TID timp de 7-10 zile reprezintă o opțiune de tratament recomandată pentru herpesul zoster dermatomal acut localizat la pacienții infectați cu HIV. Dacă leziunile cutanate sunt extinse sau dacă se suspectează implicarea viscerală, tratamentul intravenos cu aciclovir trebuie inițiat și continuat până când ameliorarea clinică devine clară [Balfour, 1983]. O trecere de la terapia intravenoasă cu aciclovir la cea cu antiviral oral (pentru încheierea unui ciclu de tratament de 10-14 zile) este rezonabilă atunci când formarea de noi leziuni cutanate a încetat, iar semnele și simptomele de infecție viscerală cu VVZ se ameliorează [CDC, 2009].

CHMP a aprobat formularea și a considerat acceptabilă posologia de 1000 mg de trei ori pe zi.

Secțiunea 4.3 Contraindicații

Unele state membre au inclus o contraindicație suplimentară privind sarcina și alăptarea. Unele state membre au inclus o contraindicație suplimentară privind virusul rezistent la aciclovir.

DAPP a păstrat o frază de precauție adecvată la secțiunea 4.6 Sarcina și alăptarea în RCP-ul armonizat la nivelul UE. DAPP a considerat că utilizarea valaciclovirului în timpul sarcinii nu ar trebui să fie contraindicată.

CHMP a aprobat propunerea DAPP considerând că aceasta este în acord cu ghidurile aflate în prezent în vigoare și reflectă cu exactitate datele disponibile.

CHMP a aprobat propunerea DAPP de a nu include afirmația privind rezistența virală la secțiunea 4.3. Rezistența virală este diferită de o afecțiune în care medicamentul nu trebuie administrat din considerente de siguranță și trebuie operată o distincție între riscurile pentru siguranță și eficacitatea redusă.

CHMP a aprobat, de asemenea, contraindicațiile privind hipersensibilitatea la ACV, VACV sau formule ale VACV.

Secțiunea 4.6 Sarcina

Nivelul de informare diferă de la un stat membru la altul. Sunt prezentate date de același tip, dar nivelul de detalii factice variază semnificativ. Recomandările de utilizare înregistrează și ele diferențe.

Evaluarea beneficiilor și riscurilor utilizării valaciclovirului în indicații specifice și la anumite femei însărcinate sau care alăptează sunt de competența medicului curant.

CHMP a aprobat propunerea DAPP de a indica la această secțiune că valaciclovir trebuie utilizat în timpul sarcinii doar dacă potențialele beneficii ale tratamentului sunt mai mari decât potențialele riscuri.

După cum s-a solicitat, DAPP a efectuat o reexaminare a informațiilor disponibile de la închiderea Registrului de sarcini. În plus, DAPP a evaluat rapoartele de sarcină și rezultatele sarcinilor disponibile în Baza de date globală privind siguranța clinică a DAPP. Gradul de expunere la această

populație este dificil de cuantificat. Analiza literaturii de specialitate publicate nu a relevat motive de îngrijorare noi și semnificative legate de siguranță pentru sugari sau mame. Anomaliile congenitale descrise în cuprinsul articolelor au coincis, într-o proporție semnificativă, cu reacțiile adverse fetale cunoscute ale infecției intrauterine cu CMV.

CHMP a considerat că noua propunere este acceptabilă. Cu toate acestea, au fost recomandate modificări minore ale textului, precum cuantificarea nivelului de experiență acumulată cu valaciclovir și aciclovir în timpul sarcinii (desemnat drept limitat sau, respectiv, moderat), și au fost introduse numere istorice corespunzătoare din raportul final de studiu privind Registrul de sarcini pentru a ilustra datele disponibile.

Secțiunea 4.8 Reacții adverse

CHMP a cerut DAPP să motiveze toate frecvențele propuse și să prezinte, cu date justificative suficiente, o secțiune 4.8 revizuită în conformitate cu ghidurile RCP.

DAPP a fost invitat să analizeze reacțiile adverse indiferent de semnificația statistică.

DAPP a revizuit secțiunea 4.8 în mod corespunzător. Pentru RA identificate din raportările spontane, frecvența va fi desemnată drept „necunoscută” conform solicitărilor. Pentru RA identificate din studiile clinice, a fost atribuită o categorie de frecvență pe baza frecvenței generale observate în studiile clinice.

DAPP a inclus, conform solicitărilor, o afirmație introductivă la secțiunea 4.8 pentru a preciza mărimea eșantionului/expunerea din studiile clinice. Mărimea eșantionului din baza de date cu studii clinice se bazează pe datele comasate din studiile pivot cu valaciclovir pentru 4 indicații diferite. Aceste studii au fost selectate drept cele mai reprezentative în ceea ce privește profilul de siguranță al produsului pentru populația generală expusă la valaciclovir și includ aproximativ 5855 de subiecți. Cei 5855 de subiecți sunt repartizați după cum urmează: tratamentul herpesului zoster (n=967), tratamentul herpesului genital (n=1160 la doză ridicată și n=1203 la doză scăzută), supresia herpesului genital (n=1009 la doză ridicată și n=269 la doză scăzută), tratamentul herpesului labial (n=609 la doză ridicată și n=638 la doză scăzută).

DAPP a recalculat, conform solicitărilor, categoriile de frecvență ale reacțiilor adverse (RA) pentru acele reacții identificate din datele post-punere pe piață ținând cont de ghidurile RCP revizuite.

DAPP a precizat că baza de date cu studii clinice, formată din date din studii clinice comasate pentru patru indicații, conform descrierii de mai sus, a fost utilizată pentru a recalcula frecvențele RA identificate în contextul post-punere pe piață. Selecția studiilor incluse în această bază de date cu studii clinice reflectă profilul de siguranță al produsului pentru populația generală expusă la valaciclovir.

DAPP a prezentat, într-un tabel cu răspunsuri din cadrul documentului, frecvențele RA recalculate pentru acele RA identificate din experiența post-punere pe piață și analizele confirmative. În situațiile în care au existat incidente diferite de la un studiu la altul, a fost adoptată abordarea cea mai conservatoare, respectiv, categoria de frecvență s-a bazat pe incidența cea mai ridicată.

CHMP a cerut DAPP să ofere o estimare a frecvenței rezistenței la pacienții imunocompetenți și imunocompromiși în cadrul studiilor clinice pentru a o plasa în perspectivă în datele post-punere pe piață.

Prevalența VHS rezistent la aciclovir a rămas scăzută și stabilă, în pofida utilizării clinice crescute a agenților antivirali cu acțiune împotriva virusurilor herpetici timp de aproape trei decenii. O combinație unică de factori asociați virusului, gazdei și medicamentului explică de ce nu a apărut rezistența la populația generală, precum și de ce este puțin probabil ca utilizarea valaciclovirului să crească prevalența VHS rezistent la aciclovir.

Rezistența VHS la aciclovir, metabolitul activ al valaciclovir, determinată prin testul de reducere a plăcilor, a fost stabilită la mai puțin de 1% la subiecții imunocompetenți și la aproximativ 5-6% la subiecții imunocompromiși. Aceste date asigură că potențialul de apariție a rezistenței nu a diminuat raportul risc/beneficiu recunoscut al valaciclovirului.

Incidența rezistenței la aciclovir este stabilă, nu s-a modificat în aproape trei decenii de când este disponibil aciclovirul și nu diferă între pacienții tratați și subiecții netratați.

CHMP a concluzionat că DAPP a prezentat o explicație cuprinzătoare privind frecvența rezistenței la persoanele imunocompetente și imunocompromise în cadrul studiilor clinice.

În concluzie, se rezumă faptul că prevalența VHS rezistent la aciclovir nu s-a modificat semnificativ în ultimele trei decenii. Rezistența VHS la pacienții imunocompetenți este scăzută, mai puțin de 1%, iar la subiecții imunodeprimați, de ~5-6%, fiind considerată, de asemenea, scăzută. Aceste observații confirmă siguranța tratamentului VHS în ambele grupuri, deși posibilitatea creșterii rezistenței trebuie monitorizată continuu.

Secțiunea 5.1 Proprietăți farmacodinamice

CHMP a acceptat introducerea la această secțiune a unei trimeri la valaciclovir pentru reducerea riscului de transmitere a riscului genital la adulți imunocompetenți, când se administrează ca terapie supresivă, în asociere cu practici sexuale mai sigure.

Succesul chimioterapiei sau transplantului este adesea compromis de infecție în perioada de imunosupresie în urma tratamentului sau a intervenției chirurgicale când reactivarea virusurilor latente este deosebit de frecventă (Bustamante, 1991; Houghlund, 2001).

CHMP a remarcat că studiile care confirmă siguranța și eficacitatea utilizării valaciclovirului au fost efectuate doar la pacienți cu HIV și, în cea mai mare parte, la pacienți fără depleție severă de CD4. Cu toate acestea, valaciclovir a demonstrat eficacitate în tratamentul herpesului labial, al mucozitei de origine chimioterapică sau radioterapică, al reactivării faciale a VHS și al herpesului gladiatorum.

Alte secțiuni ale RCP-ului

CHMP a cerut DAPP să evalueze toate celelalte secțiuni ale RCP-urilor din UE aprobate la nivel național și să sugereze modificări adecvate ale textului în cazul în care există divergențe.

DAPP a emis o propunere de armonizare a RCP-urilor pentru valaciclovir ținând cont de prezentările farmaceutice complete și de toate posologiile aprobate în prezent în cel puțin un stat membru UE. Au fost prezentate documente specifice luând în considerare datele actualizate.

CHMP a considerat că răspunsurile și justificările prezentate de DAPP sunt satisfăcătoare.

La solicitarea DAPP, Modulul de calitate a fost, de asemenea, armonizat.

MOTIVE PENTRU MODIFICAREA REZUMATULUI CARACTERISTICILOR PRODUSULUI, ETICHETĂRII ȘI PROSPECTULUI

Întrucât

- domeniul de aplicare al sesizării a constat în armonizarea Rezumatului caracteristicilor produsului, etichetării și prospectului.

- Rezumatul caracteristicilor produsului, etichetarea și prospectul propuse de deținătorii autorizațiilor de punere pe piață au fost evaluate pe baza documentației prezentate și a dezbaterii științifice din cadrul Comitetului,

CHMP a recomandat modificarea autorizațiilor de punere pe piață pentru care Rezumatul caracteristicilor produsului, etichetarea și prospectul sunt prezentate în anexa III pentru Valtrex și denumirile asociate (a se vedea anexa I).

ANEXA III

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI, ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Valtrex și numele asociate (vezi Anexa I) 250 mg comprimate filmate

Valtrex și numele asociate (vezi Anexa I) 500 mg comprimate filmate

Valtrex și numele asociate (vezi Anexa I) 1000 mg comprimate filmate

[Vezi Anexa I – A se completa la nivel național]

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat conține clorhidrat de valaciclovir echivalent cu valaciclovir 250 mg.

Fiecare comprimat conține clorhidrat de valaciclovir echivalent cu valaciclovir 500 mg.

Fiecare comprimat conține de clorhidrat de valaciclovir echivalent cu valaciclovir 1000 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat filmat

Comprimat de 250 mg

Comprimat biconvex, alungit, de culoare albă, cu un nucleu de culoare albă până la aproape albă, inscripționat cu “GX CE7” cu cerneală albastră pe una dintre fețe.

Comprimat de 500 mg

Comprimat biconvex, alungit, de culoare albă, cu un nucleu de culoare albă până la aproape albă, marcat cu “GX CF1” pe una dintre fețe.

Comprimat de 1000 mg

Comprimat biconvex, alungit, de culoare albă, cu un nucleu de culoare albă până la aproape albă, cu un șant parțial de demarcație pe ambele fețe și inscripționat cu “GX CF2” cu cerneală albastră pe una dintre fețe.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Infecții cu virusul varicelo-zosterian (VVZ) – herpes zoster

Valtrex este indicat pentru tratamentul herpesului zoster (zona zoster) și pentru tratamentul zosterului oftalmic la adulți imunocompetenți (vezi pct. 4.4).

Valtrex este indicat pentru tratamentul herpesului zoster la pacienți adulți cu imunosupresie ușoară sau moderată (vezi pct. 4.4).

Infecții cu virusul herpes simplex (VHS)

Valtrex este indicat

- pentru tratamentul și supresia infecțiilor pielii și mucoaselor cu VHS incluzând:
 - tratamentul primului episod al herpesului genital la adulți și adolescenți imunocompetenți și adulți imunocompromiși

- tratamentul recidivelor herpesului genital la adulți și adolescenți imunocompetenți și adulți imunocompromiși
- supresia herpesului genital recidivant la adulți și adolescenți imunocompetenți și adulți imunocompromiși
- pentru tratamentul și supresia recidivelor infecțiilor oculare cu VHS (vezi pct. 4.4)

Studiile clinice nu au fost efectuate la pacienți imunocompromiși infectați cu VHS pentru alte cauze în afară de infecția cu VHS (vezi pct. 5.1).

Infecții cu virusul citomegalic (VCM):

Valtrex este indicat pentru profilaxia infecției și a bolii induse de VCM după transplantul de organe solide la adulți și adolescenți (vezi pct. 4.4).

4.2 Doze și mod de administrare

Infecții cu virusul varicelo-zosterian (VVZ) – herpes zoster și zoster oftalmic

Pacienții trebuie sfătuiți să înceapă tratamentul cât mai repede posibil după stabilirea diagnosticului de herpes zoster. Nu există date privind tratamentul inițiat după mai mult de 72 ore de la debutul erupției zosteriene.

Adulți imunocompetenți

Doza la pacienții imunocompetenți este de 1000 mg Valtrex de 3 ori pe zi, timp de 7 zile (3000 mg doză zilnică totală). Această doză trebuie redusă în funcție de clearance-ul creatininei (vezi mai jos Insuficiență renală).

Adulți imunocompromiși

Doza la pacienți imunocompromiși este de 1000 mg Valtrex de 3 ori pe zi, timp de cel puțin 7 zile (3000 mg doză zilnică totală) și timp de 2 zile de la uscarea leziunilor.

Această doză trebuie redusă în funcție de clearance-ul creatininei (vezi mai jos Insuficiență renală).

La pacienți imunocompromiși, se recomandă tratament antiviral într-o săptămână de la formarea veziculelor sau în orice moment înainte de formarea totală a crustelor.

Tratamentul infecțiilor cu virusul herpes simplex (VHS) la adulți și adolescenți (cu vârsta ≥ 12 ani)

Adulți și adolescenți (cu vârsta ≥ 12 ani) imunocompetenți

Doza este de 500 mg Valtrex luată de 2 ori pe zi (doza zilnică totală este de 1000 mg). Această doză trebuie redusă în funcție de clearance-ul creatininei (vezi mai jos Insuficiență renală).

Pentru episoadele recurente, durata tratamentului trebuie să fie între trei și cinci zile. Pentru episoadele inițiale, care pot fi mai severe, tratamentul poate fi extins la zece zile. Administrarea dozelor trebuie să înceapă cât mai curând posibil. Pentru episoadele recidivante cu herpes simplex, administrarea dozelor ar trebui să înceapă în timpul perioadei prodromale sau imediat după apariția primelor semne sau simptome. Valtrex poate preveni dezvoltarea leziunii când este luat la primele semne și simptome ale recidivei cu VHS.

Herpes labial

La adulți și adolescenți, tratamentul eficient al herpesului labial (herpes simplex) este valaciclovir 2000 mg de două ori pe zi, pentru o zi. A doua doză trebuie administrată după aproximativ 12 ore (nu mai devreme de 6 ore) după prima doză. Această doză trebuie redusă în funcție de clearance-ul creatininei (vezi mai jos Insuficiență renală). Când se utilizează această schemă de administrare, tratamentul nu trebuie să depășească o zi, deoarece nu s-a demonstrat că prelungirea tratamentului conferă un beneficiu clinic suplimentar. Tratamentul trebuie inițiat de la primul simptom de herpes simplex (de exemplu, furnicăături, prurit sau senzație de arsură).

Adulți imunocompromiși

Pentru tratamentul infecțiilor cu VHS la adulți imunocompromiși, doza este de 1000 mg de două ori pe zi, timp de cel puțin 5 zile, după evaluarea severității stării clinice și a statusului imunologic ale pacientului. Pentru episoadele inițiale, care pot fi mai severe, tratamentul poate fi prelungit pe o durată de zece zile. Administrarea trebuie începută cât mai curând posibil. Această doză trebuie redusă în funcție de clearance-ul creatininei (vezi mai jos Insuficiență renală). Pentru obținerea unui beneficiu clinic maxim, tratamentul trebuie inițiat în primele 48 de ore. Se recomandă o monitorizare strictă a evoluției leziunilor.

Supresia recurenței infecțiilor cu virusul herpes simplex (VHS) la adulți și adolescenți (cu vârsta ≥ 12 ani)

Adulți și adolescenți (cu vârsta ≥ 12 ani) imunocompetenți

Doza de Valtrex este de 500 mg, o dată pe zi. La unii pacienți cu recidive foarte frecvente (≥ 10 /an în absența tratamentului) pot fi obținute beneficii suplimentare prin administrarea dozei zilnice de 500 mg divizată în două prize (250 mg de 2 ori pe zi). Această doză trebuie redusă în funcție de clearance-ul creatininei (vezi mai jos Insuficiență renală). Tratamentul trebuie reevaluat după 6 până la 12 luni de administrare.

Adulți imunocompromiși

Doza de Valtrex este de 500 mg, de două ori pe zi. Această doză trebuie redusă în funcție de clearance-ul creatininei (vezi mai jos Insuficiență renală). Tratamentul trebuie reevaluat după 6 până la 12 luni de administrare.

Profilaxia infecției și a bolii induse de virusul citomegalic (VCM) la adulți și adolescenți (cu vârsta ≥ 12 ani)

Doza de Valtrex este de 2000 mg de patru ori pe zi; tratamentul trebuie inițiat cât mai repede posibil după transplant. Această doză trebuie redusă în funcție de clearance-ul creatininei (vezi mai jos Insuficiență renală).

De regulă, durata tratamentului este de 90 zile, dar poate fi necesară extinderea acesteia la pacienții cu risc înalt.

Grupe speciale de pacienți

Copii

Eficacitatea Valtrex la copii cu vârsta mai mică de 12 ani nu a fost evaluată.

Vârstnici

La pacienții vârstnici trebuie avută în vedere posibilitatea insuficienței renale și doza trebuie ajustată în consecință (vezi mai jos Insuficiență renală). Trebuie menținută o hidratare corespunzătoare.

Insuficiență renală

Se recomandă prudență în cazul administrării Valtrex la pacienți cu insuficiență renală. Trebuie menținută o hidratare adecvată. Doza de Valtrex trebuie redusă la pacienți cu funcție renală alterată, după cum este indicat mai jos în Tabelul 1.

La pacienții hemodializați intermitent, doza de Valtrex trebuie administrată după efectuarea hemodializei. Clearance-ul creatininei trebuie monitorizat frecvent, în special în perioadele în care funcția renală se modifică rapid, de exemplu imediat după transplant sau grefă. Doza de Valtrex trebuie ajustată în consecință.

Insuficiență hepatică

Studiile efectuate cu o unitate de doză de valaciclovir de 1000 mg la pacienți adulți au indicat faptul că la pacienții cu ciroză hepatică ușoară sau moderată (cu menținerea funcției de sinteză hepatică) nu este necesară modificarea dozei. Datele farmacocinetice la pacienții adulți cu ciroză avansată (afectarea funcției de sinteză hepatică și dovezi de șunturi porto-sistemice) nu indică necesitatea unei ajustări a dozei; cu toate acestea, experiența clinică este limitată. Pentru doze mai mari (4000 mg sau mai mult pe zi), vezi pct. 4.4.

Tabelul 1: AJUSTAREA DOZEI ÎN INSUFICIENȚĂ RENALĂ

<u>Indicație terapeutică</u>	<u>Clearance-ul creatininei</u> <u>(ml/min)</u>	<u>Doza de valaciclovir^a</u>
Infecții cu virusul varicelo-zosterian (VVZ)		
<i>Tratamentul herpesului zoster (zona zoster) la adulți imunocompetenți și imunocompromiși</i>	≥50 30 până la 49 10 până la 29 10	1000 mg de 3 ori pe zi 1000 mg de 2 ori pe zi 1000 mg o dată pe zi 500 mg o dată pe zi
Infecții cu virus herpes simplex (VHS)		
<i>Tratamentul infecțiilor cu VHS</i>		
- adulți și adolescenți imunocompetenți	≥30 <30	500 mg de 2 ori pe zi 500 mg o dată pe zi
- adulți imunocompromiși	≥30 <30	1000 mg de 2 ori pe zi 1000 mg o dată pe zi
<i>Tratamentul herpesului labial (cu ulcerații) la adulți și adolescenți imunocompetenți (alternativ o zi de regim)</i>	≥50 30 până la 49 10 până la 29 <10	2000 mg de 2 ori pe zi 1000 mg de 2 ori pe zi 500 mg de 2 ori pe zi 500 mg doză unică
<i>Supresia infecției cu VHS</i>		
- adulți și adolescenți imunocompetenți	≥30 <30	500 mg o dată pe zi ^b 250 mg o dată pe zi
- adulți imunocompromiși	≥30 <30	500 mg de 2 ori pe zi 500 mg o dată pe zi
Infecții cu virusul citomegalic (VCM)		
<i>Profilaxia infecției cu VCM în transplantul de organe solide la adulți și adolescenți</i>	≥75 50 până la <75 25 până la <50 10 până la <25 <10 sau în dializă	2000 mg de 4 ori pe zi 1500 mg de 4 ori pe zi 1500 mg de 3 ori pe zi 1500 mg de 2 ori pe zi 1500 mg o dată pe zi

^a Pentru pacienți hemodializați intermitent, în zilele de dializă, doza trebuie administrată după finalizarea dializei.

^b Pentru supresia VHS la subiecți imunocompetenți cu antecedente de ≥10 recidive/an, rezultate mai bune pot fi obținute cu 250 mg de 2 ori pe zi.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la valaciclovir, aciclovir sau la oricare dintre excipienți (vezi pct. 6.1).

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Starea de hidratare

Sunt necesare precauții pentru asigurarea unui aport corespunzător de lichide la pacienții cu risc de deshidratare, în special la vârstnici.

Utilizarea la pacienții cu insuficiență renală și la vârstnici

Aciclovirul este eliminat prin clearance renal, motiv pentru care doza de valaciclovir trebuie redusă la pacienții cu insuficiență renală (vezi pct. 4.2). Pacienții vârstnici pot avea o funcție renală redusă, motiv pentru care la acest grup de pacienți trebuie avută în vedere necesitatea reducerii dozei. Atât pacienții vârstnici, cât și cei cu insuficiență renală au un risc crescut de dezvoltare a reacțiilor adverse neurologice și trebuie monitorizați cu atenție pentru decelarea acestor reacții adverse. În cazurile raportate, aceste reacții au fost, în general, reversibile la întreruperea tratamentului (vezi pct. 4.8).

Utilizarea dozelor mai mari de valaciclovir în insuficiența hepatică și transplantul hepatic

Nu sunt disponibile date referitoare la utilizarea dozelor mai mari de valaciclovir (4000 mg sau mai mult pe zi) la pacienții cu afecțiuni hepatice. La pacienții cu transplant hepatic nu au fost efectuate studii specifice cu valaciclovir, prin urmare se recomandă prudență în cazul administrării de doze zilnice mai mari de 4000 mg la acești pacienți.

Utilizarea pentru tratamentul infecțiilor cu herpes zoster

Răspunsul clinic trebuie monitorizat cu atenție, în special la pacienții imunocompromiși. Trebuie luată în considerare terapia antivirală intravenoasă când răspunsul la terapia orală este considerat insuficient.

Pacienții cu herpes zoster complicat, adică cei cu implicare viscerală, zoster diseminat, neuropatii motorii, encefalopatie și complicații cerebrovasculare trebuie tratați cu terapie antivirală intravenoasă.

Mai mult decât atât, pacienții imunocompromiși cu zoster oftalmic sau cei cu risc foarte ridicat pentru boală diseminată cu implicarea organelor viscerale, trebuie tratați cu terapie antivirală intravenoasă.

Transmiterea herpesului genital

Pacienții trebuie sfătuiți să evite actul sexual când sunt prezente simptome chiar dacă a fost inițiat un tratament cu un antiviral. În timpul tratamentului supresiv cu agenți antivirali, frecvența purtătorilor de virus este semnificativ redusă. Cu toate acestea, riscul transmisiei este încă posibil. Prin urmare, în completarea terapiei cu valaciclovir, este recomandat ca pacienții să folosească practici sexuale protejate.

Utilizarea în infecții oculare cu VHS

Răspunsul clinic trebuie monitorizat cu atenție la acești pacienți. Trebuie luată în considerare terapia antivirală intravenoasă când răspunsul la terapia orală este considerat insuficient.

Utilizarea în infecții cu VCM

Datele cu privire la eficacitatea valaciclovirului la pacienți transplantați (~200) cu risc crescut de boală provocată de VCM (de exemplu donor VCM- pozitiv/primitor VCM – negativ sau utilizarea terapiei de inducție a globulinei antitimocite) indică faptul că valaciclovir trebuie administrat la acești pacienți doar când siguranța impune excluderea utilizării de valganciclovir sau ganciclovir.

Dozele mari de valaciclovir necesare în profilaxia VCM pot duce la evenimente adverse mai frecvente, inclusiv anomalii ale SNC, decât cele observate la administrarea unor doze mai mici pentru alte indicații (vezi pct. 4.8). Datorită modificării funcției renale, pacienții trebuie monitorizați cu atenție și dozele trebuie ajustate în consecință (vezi pct. 4.2).

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Administrarea concomitentă a valaciclovirului cu medicamente nefrotoxice trebuie utilizată cu prudență, în special la pacienții cu insuficiență renală și sub monitorizare periodică a funcției renale.

Acest lucru se aplică la administrarea concomitentă cu aminoglicozide, compuși organoplatinici, substanțe de contrast pe bază de iod, metotrexat, pentamidină, foscarnet, ciclosporină și tacrolimus.

Aciclovir este eliminat, în principal, urinar, sub formă nemodificată, prin secreție renală tubulară activă.

După administrarea a 1000 mg de valaciclovir, cimetidina și probenecidul reduc clearance-ul renal al aciclovirului și cresc ASC pentru aciclovir cu aproximativ 25% respectiv, 45%, prin inhibarea secreției renale active a aciclovirului. Cimetidina și probenecidul, luate împreună cu valaciclovir determină creșterea ASC pentru aciclovir cu aproximativ 65%. Alte medicamente (inclusiv de exemplu, tenofovir) care intră în competiție cu acest mecanism ce completează sau inhibă secreția tubulară activă, administrate concomitent, pot crește concentrațiile de aciclovir. În mod similar, administrarea de valaciclovir poate crește concentrațiile plasmatice ale substanței administrate concomitent.

La pacienți expuși la doze mari de aciclovir provenit din valaciclovir (de exemplu, dozele utilizate pentru tratamentul infecțiilor cu herpes zoster sau pentru profilaxia infecției cu VCM), este necesară prudență în timpul administrării concomitente cu medicamente care inhibă secreția tubulară renală activă.

Au fost identificate creșteri ale ASC plasmatice pentru aciclovir și metabolitul inactiv al micofenolatului mofetil, un medicament imunosupresor utilizat la pacienții transplantați, când cele două medicamente au fost administrate concomitent. La voluntarii sănătoși, nu s-au observat modificări ale concentrațiilor plasmatice maxime la administrarea concomitentă a valaciclovirului cu micofenolatul mofetil. Există experiență clinică limitată privind utilizarea acestei combinații.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Date limitate privind utilizarea valaciclovirului și date moderate cantitativ privind utilizarea aciclovirului în timpul sarcinii sunt disponibile din registrele de evidență a sarcinii [care au fost completate cu rezultatele femeilor gravide expuse la valanciclovir sau la aciclovir (metabolitul activ al valaciclovirului) administrat pe cale orală sau intravenoasă]; 111 și 1246 de rezultate (respectiv 29 și 756 de rezultate în timpul primului trimestru de sarcină) și experiența după punerea pe piață nu au indicat malformații sau toxicitate feto/neonatală. Studiile la animale au arătat că valaciclovir nu produce toxicitate asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3). Valaciclovir trebuie utilizat în timpul sarcinii numai dacă posibilele beneficii ale tratamentului depășesc riscul potențial.

Alăptarea

Aciclovir, principalul metabolit al valaciclovirului, este excretat în laptele matern. Cu toate acestea, la doze terapeutice de valaciclovir, nu sunt așteptate efecte nocive la nou-născuții/sugarii alăptați la sân din moment ce doza ingerată de copil este mai mică de 2% din doza terapeutică intravenoasă de aciclovir utilizată pentru tratamentul herpesului nou-născutului. Valaciclovir trebuie utilizat cu precauție în timpul alăptării și numai când este indicat clinic.

Fertilitatea

Valaciclovir administrat pe cale orală șobolanilor, nu afectează fertilitatea acestora. La doze mari de aciclovir administrat parenteral, au fost observate la șobolani și câini, atrofie testiculară și aspermatogeneză. La om nu au fost efectuate studii privind efectul valaciclovirului asupra fertilității, dar la 20 de pacienți după 6 luni de tratament zilnic cu 400 mg sau 1000 mg aciclovir, nu au fost raportate modificări asupra numărului, motilității sau morfologiei spermatozoizilor.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Nu s-au efectuat studii privind efectele asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Starea clinică a pacientului și profilul reacțiilor adverse ale Valtrex trebuie avute în vedere când se

evaluează capacitatea unui pacient de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Mai mult, din farmacologia substanței active nu poate fi anticipat un efect dăunător asupra unor astfel de activități.

4.8 Reacții adverse

La pacienți tratați cu Valtrex pentru cel puțin o indicație, cele mai frecvente reacții adverse raportate au fost cefaleea și greața. Reacții adverse mult mai grave, cum sunt purpura trombotică trombocitopenică/sindromul uremic hemolitic, insuficiența renală acută și tulburările neurologice sunt tratate amănunțit la alte puncte.

Reacțiile adverse sunt enumerate mai jos pe aparate, sisteme și organe și în funcție de frecvență.

Pentru clasificarea reacțiilor adverse se utilizează următoarele grupe de frecvență:

Foarte frecvente	$\geq 1/10$,
Frecvente	$\geq 1/100$ și $< 1/10$,
Mai puțin frecvente	$\geq 1/1000$ și $< 1/100$,
Rare	$\geq 1/10000$ și $< 1/1000$,
Foarte rare	$< 1/10000$.

Datele obținute din studiile clinice au fost utilizate pentru desemnarea unor grupe de frecvență pentru reacțiile adverse dacă, în studii, au existat dovezi ale unei asocieri cu valaciclovir.

Pentru reacțiile adverse identificate din experiența după punerea pe piață, dar care nu au fost observate în studiile clinice, a fost utilizată valoarea cea mai conservatoare din punct de vedere estimativ („regula celor trei”) pentru a stabili categoria de frecvență a reacțiilor adverse.

Pentru reacțiile adverse identificate ca fiind asociate utilizării valaciclovirului, din experiența după punerea pe piață, și observate în studiile clinice, a fost utilizată incidența studiului, pentru a atribui categoria de frecvență a reacțiilor adverse. Datele clinice de siguranță se bazează pe 5855 de subiecți expuși la valaciclovir, în studiile clinice care acoperă indicații multiple (tratamentul herpesului zoster, tratamentul/supresia herpesului genital și tratamentul herpesului simplex).

Date din studiile clinice

Tulburări ale sistemului nervos

Foarte frecvente: Cefalee

Tulburări gastro-intestinale

Frecvente: Greață

Date obținute după punerea pe piață

Tulburări hematologice și limfatice

Mai puțin frecvente: Leucopenie, trombocitopenie

Leucopenia este raportată, în special la pacienții imunocompromiși.

Tulburări ale sistemului imunitar

Rare: Anafilaxie

Tulburări psihice și ale sistemului nervos

Frecvente: Amețeli

Mai puțin frecvente: Confuzie, halucinații, reducerea stării de conștiență, tremor, agitație

Rare: Ataxie, dizartrie, convulsii, encefalopatie, comă, simptome psihotice.

Tulburările neurologice, uneori severe, pot fi legate de encefalopatie și includ confuzie, agitație, convulsii, halucinații, comă. Aceste evenimente sunt, în general, reversibile și sunt de regulă observate la pacienții cu insuficiență renală sau cu alți factori predispozanți (vezi pct. 4.4). La pacienții cu transplant de organe tratați cu doze mari de Valtrex (8000 mg zilnic) pentru profilaxia VCM, reacțiile neurologice au apărut mai frecvent, comparativ cu utilizarea unor doze mai mici pentru alte indicații.

Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale

Mai puțin frecvente: Dispnee

Tulburări gastro-intestinale

Frecvente: Vărsături, diaree

Mai puțin frecvente: Disconfort abdominal

Tulburări hepato-biliare

Mai puțin frecvente: Creșteri reversibile ale testelor de funcție hepatică (de exemplu, bilirubina, enzimele hepatice)

Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat

Frecvente: Erupții cutanate tranzitorii, inclusiv fotosensibilitate, prurit

Mai puțin frecvente: Urticarie

Rare: Angioedem

Tulburări renale și ale căilor urinare

Mai puțin frecvente: Afectare renală

Rare: Disfuncție renală, insuficiență renală acută (în special la pacienți vârstnici sau pacienți cu insuficiență renală cărora li se administrează doze mai mari decât dozele recomandate).

Durerea renală poate fi asociată cu insuficiența renală.

De asemenea, au fost raportate depuneri renale intratubulare de cristale de aciclovir. În timpul tratamentului trebuie asigurat un consum adecvat de lichide (vezi pct. 4.4).

Informații suplimentare privind populațiile speciale

Au fost raportate cazuri de insuficiență renală, anemie hemolitică microangiopatică și trombocitopenie (uneori în asociere) la pacienți adulți cu imunodepresie severă, în special la cei cu SIDA, tratați cu doze mari (8000 mg zilnic) de valaciclovir pentru perioade prelungite de timp, în studiile clinice. Aceste probleme au fost, de asemenea, observate la pacienții netratați cu valaciclovir, cu aceleași afecțiuni subiacente sau concomitente.

4.9 Supradozaj

Simptome și semne

La pacienții care au primit supradoze de valaciclovir au fost observate insuficiența renală acută și simptome neurologice, care au inclus confuzie, halucinații, agitație, reducerea stării de conștiență și comă. De asemenea, pot apărea greață și vărsături. Este necesară prudență pentru evitarea supradozajului inadecvat. Multe din cazurile raportate au implicat pacienți cu afectare renală și pacienți vârstnici care au primit supradoze repetate, datorită lipsei reducerii adecvate a dozei.

Tratament

Pacienții trebuie monitorizați cu atenție pentru decelarea semnelor de toxicitate. Hemodializa crește semnificativ eliminarea aciclovirului din sânge, putând fi așadar avută în vedere ca opțiune terapeutică în cazul unui supradozaj simptomatic.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: nucleozide și nucleotide, exclusiv inhibitori de reverstranscriptază, codul ATC: J05AB11.

Mecanism de acțiune

Valaciclovir, un antiviral, este esterul L-valină al aciclovirului. Aciclovir este un analog al nucleozidului purinic (guanină).

La om, valaciclovir este rapid și aproape complet metabolizat în aciclovir și valină, probabil prin intermediul unei enzime, denumită valaciclovir hidrolază.

Aciclovir este un inhibitor specific al virusurilor herpetice cu activitate *in vitro* împotriva virusurilor herpes simplex (VHS) de tip 1 și tip 2, a virusului varicelo-zosterian (VVZ), a virusului citomegalic (VCM), a virusului Epstein-Barr (VEB) și a virusului herpetic uman tip 6 (VHU-6). După fosforilarea la forma activă trifosfat, aciclovir inhibă sinteza ADN-ului virusului herpetic.

Primul stadiu al fosforilării necesită prezența unei enzime virale specifice. În cazul VHS, VVZ și VEB, această enzimă este timidinkinaza (TK) virală, care este prezentă numai în celulele virale infectate. Selectivitatea este menținută în VCM, cel puțin parțial, prin fosforilare fiind mediată de către produsul genei fosfotransferazei, UL97. Această necesitate a activării aciclovirului printr-o enzimă virală specifică explică în mare parte selectivitatea acestuia.

Procesul de fosforilare este completat (conversia de la mono- la trifosfat) de către kinazele celulare. Aciclovir trifosfat inhibă competitiv ADN-polimeraza virală și încorporarea acestui analog nucleozidic determină terminarea obligatorie a lanțului, oprind sinteza ADN-ului viral și blocând astfel replicarea virală.

Efecte farmacodinamice

Rezistența la aciclovir se datorează, în mod normal, unui fenotip deficient al timidinkinazei, care duce la apariția unui virus defectiv în gazda naturală. Sensibilitatea redusă la aciclovir a fost descrisă ca un rezultat al unor alterări subtile fie ale timidinkinazei, fie ale ADN-polimerazei virale. Virulența acestor sușe este asemănătoare cu cea a virusului de tip sălbatic.

Monitorizarea izolatelor clinice de VHS și VVZ de la pacienții cărora li s-a administrat terapie sau profilaxie cu aciclovir a evidențiat faptul că virusul cu sensibilitate redusă la aciclovir este extrem de rar la gazda imunocompetentă și se găsește rar la persoanele cu imunodeficiențe severe, de exemplu persoane cu transplant de organ sau de măduvă osoasă, pacienți cărora li se administrează chimioterapie pentru boli maligne și persoane infectate cu virusul imunodeficienței umane (HIV).

Studii clinice

Infecție cu virusul varicelo-zosterian

Valtrex accelerează rezoluția durerii: reduce durata și proporția pacienților care prezintă dureri asociate zosterului, incluzând nevralgie acută și, la pacienți cu vârsta de peste 50 de ani, nevralgie postherpetică. Valtrex reduce riscul de apariție a complicațiilor oftalmice în cazul zosterului oftalmic.

Terapia intravenoasă este considerată, în general, ca fiind standard pentru tratamentul infecțiilor cu herpes zoster la pacienții imunocompromiși; cu toate acestea, datele limitate despre valaciclovir utilizat pentru tratamentul infecției cu VZV (herpes zoster) la anumiți pacienți imunocompromiși, inclusiv cei cu cancer de organe solide, infectați cu HIV, boli autoimune, limfom, leucemie și transplant de celule stem, indică beneficiu clinic.

Infecție cu virusul herpes simplex

Pentru tratamentul infecțiilor oculare cu VHS, valaciclovir trebuie administrat în conformitate cu ghidurile de tratament în vigoare.

Au fost efectuate studii cu valaciclovir pentru tratamentul și supresia herpesului genital, la pacienții infectați concomitent cu HIV/VHS și cu o valoare mediană a CD4 de >100 celule/mm³. Administrarea de valaciclovir 500 mg de două ori pe zi, a fost superioară administrării de 1000 mg o dată pe zi pentru supresia recidivelor simptomatice. Administrarea de valaciclovir 1000 mg de două ori pe zi pentru tratamentul recidivelor, a fost comparabilă cu administrarea orală de aciclovir 200 mg de cinci ori pe zi pe durata episoadelor cu herpes. Valaciclovir nu a fost studiat la pacienții cu deficiență imunitară severă.

Eficacitatea valaciclovirului pentru tratamentul altor infecții cutanate cu VHS a fost documentată. Valaciclovir și-a demonstrat eficacitatea în tratamentul herpesului labial (herpes simplex), mucozitelor datorate chimioterapiei sau radioterapiei, reactivării VHS după reconstrucție facială și infecțiilor cu herpes gladiatorum. Pe baza experienței istorice a aciclovirului, aparent valaciclovirul este la fel de eficient ca aciclovirul în tratamentul eritemului polimorf, eczemei herpetice și panarițiului herpetic.

S-a dovedit că valaciclovir reduce riscul de transmitere a herpesului genital la adulți imunocompetenți când este luat ca terapie supresivă și asociat cu practici sexuale mai sigure. Un studiu placebo, controlat, dublu-orb a fost realizat la 1484 de cupluri adulte, imunocompetente, heterosexuale discordante la infecția cu VHS-2. Rezultatele au arătat o reducere semnificativă a riscului de transmitere: 75% (achiziție simptomatică VHS-2), 50% (seroconversie VHS-2) și 48% (achiziție totală VHS-2) pentru valaciclovir, comparativ cu placebo. Printre subiecții care participă la un sub-studiu cu purtători de virus, valaciclovir a redus semnificativ difuziunea virală cu 73%, comparativ cu placebo (vezi pct. 4.4 pentru informații suplimentare cu privire la reducerea transmiterii).

Infecție cu virusul citomegalic (vezi pct. 4.4)

Profilaxia VCM cu valaciclovir la pacienți cu transplant de organe solide (rinichi, inimă) reduce apariția rejecției acute de grefă, infecțiilor oportuniste și a altor infecții cu virus herpes (VHS, VVZ). Nu există niciun studiu în care se compară direct valaciclovir cu valganciclovir pentru a defini managementul terapeutic optim pentru pacienți cu transplant de organe solide.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

Valaciclovir este un promedicament al aciclovirului. Biodisponibilitatea aciclovirului provenit din valaciclovir este de aproximativ 3,3 până la 5,5 ori mai mare decât cea observată de-a lungul istoriei pentru aciclovir administrat pe cale orală. După administrarea orală, valaciclovir este bine absorbit și este convertit rapid și aproape complet la aciclovir și valină. Această conversie este probabil mediată prin intermediul unei enzime izolate din ficatul uman, denumită valaciclovir hidrolază. Biodisponibilitatea aciclovirului rezultat din 1000 mg de valaciclovir este de 54% și nu este redusă de către alimente. Farmacocinetica valaciclovirului nu este proporțională cu doza. Viteza și gradul de absorbție scade cu creșterea dozei, rezultând o scădere a creșterii proporționale a $C_{\max}$ peste intervalul de doze terapeutice și o reducere a biodisponibilității la doze mai mari de 500 mg. Estimarea parametrilor farmacocinetici (FC) ai aciclovirului după administrarea de doze unice de 250 până la 2000 mg valaciclovir la subiecți sănătoși cu funcție renală normală este prezentată mai jos.

Parametru FC al aciclovirului		250 mg (N=15)	500 mg (N=15)	1000 mg (N=15)	2000 mg (N=8)
$C_{\max}$	micrograme/ml	2,20 ± 0,38	3,37 ± 0,95	5,20 ± 1,92	8,30 ± 1,43
$T_{\max}$	ore (h)	0,75 (0,75–1,5)	1,0 (0,75–2,5)	2,0 (0,75–3,0)	2,0 (1,5–3,0)
ASC	h.micrograme/ml	5,50 ± 0,82	11,1 ± 1,75	18,9 ± 4,51	29,5 ± 6,36

$C_{\max}$ = concentrație plasmatică maximă; $T_{\max}$ = timpul până la atingerea concentrației plasmatice maxime; ASC = aria de sub curba concentrației plasmatice în funcție de timp. Valorile pentru $C_{\max}$ și ASC reprezintă media $\pm$ deviația standard. Valorile pentru $T_{\max}$ reprezintă mediana și limitele.

Concentrațiile plasmatice maxime ale valaciclovirului sunt de numai aproximativ 4% din concentrațiile plasmatice maxime ale aciclovirului, survin după o valoare mediană a timpului de 30 până la 100 de minute după doză și ajung la sau sub limita de cuantificare după 3 ore de la administrarea dozei. Profilele farmacocinetice ale valaciclovirului și aciclovirului sunt similare după doze unice și repetate. Herpes zoster, herpes simplex și infecția cu HIV nu alterează semnificativ farmacocinetica valaciclovirului și aciclovirului după administrarea orală de valaciclovir, comparativ cu adulții sănătoși. La pacienții cu transplant cărora li se administrează 2000 mg valaciclovir de 4 ori pe zi, concentrațiile plasmatice maxime ale aciclovirului sunt similare sau mai mari decât cele de la voluntarii sănătoși tratați cu aceeași doză. ASC zilnice estimate sunt apreciabil mai mari.

Distribuție

Valaciclovirul se leagă în proporție foarte mică de proteinele plasmatice (15%). Distribuția în LCR, determinată de raportul plasmă/LCR al ASC, este independentă de funcția renală și a fost de aproximativ 25% pentru aciclovir și metabolitul 8-OH-ACV și de aproximativ 2,5% pentru metabolitul (carboximetoxi) metilguanină (CMMG).

Metabolizare

După administrarea orală, valaciclovirul este convertit la aciclovir și *L*-valină în cursul primului pasaj intestinal și/sau metabolizării hepatice. Aciclovirul este convertit în mică măsură la metaboliți, 9-(carboximetoxi)metilguanină (CMMG) de către alcool și aldehyd-dehidrogenază și în 8-hidroxi-aciclovir (8-OH-ACV) de către aldehyd-oxidază. Aproximativ 88% din expunerea totală plasmatică combinată este atribuită aciclovirului, 11% CMMG-ului și 1% 8-OH-ACV-ului. Nici valaciclovir, nici aciclovir nu sunt metabolizați de către enzimele citocromului P450.

Eliminare

Valaciclovir este eliminat în urină, în principal, ca aciclovir (mai mult de 80% din doza recuperată) ca metabolitul cunoscut al aciclovirului, 9-(carboximetoxi)metilguanină (CMMG) (aproximativ 14% din doza recuperată). Metabolitul 8-OH-ACV este detectat doar în cantități mici în urină (<2% din doza recuperată).

Mai puțin de 1% din doza de valaciclovir administrată este prezentă în urină sub formă nemodificată. La pacienți cu funcție renală normală, timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare al aciclovirului după administrarea de doze unice și repetate de valaciclovir este de aproximativ 3 ore.

Grupe speciale de pacienți

Insuficiență renală

Eliminarea aciclovirului este corelată cu funcția renală și expunerea la aciclovir va crește cu creșterea afectării renale. La pacienții cu boală renală în stadiu terminal, timpul mediu de înjumătățire plasmatică prin eliminare al aciclovirului după administrarea de valaciclovir este de aproximativ 14 ore, comparativ cu 3 ore pentru funcția renală normală (vezi pct. 4.2).

Expunerea la aciclovir și la metaboliții săi CMMG și 8-OH-ACV în plasmă și în lichidul cefalorahidian (LCR) a fost evaluată la starea de echilibru după administrarea de doze repetate de valaciclovir la 6 subiecți cu funcție renală normală (cu o valoare medie a clearance-ului creatininei de 111 ml/min, cu un interval de 91-144 ml/min) cărora li s-a administrat 2000 mg la fiecare 6 ore și la 3 subiecți cu insuficiență renală severă (cu o valoare medie a CLcr de 26 ml/min, cu un interval de 17-31 ml/min) cărora li s-a administrat 1500 mg la fiecare 12 ore. În plasmă, ca și în LCR, concentrațiile de aciclovir, CMMG și 8-OH-ACV au fost în medie de 2, 4, respectiv 5-6 ori mai mari, în insuficiența renală severă, comparativ cu funcția renală normală.

Insuficiență hepatică

Datele farmacocinetice indică faptul că insuficiența hepatică, scade rata de conversie a valaciclovirului în aciclovir dar nu și gradul de conversie. Timpul de înjumătățire plasmatică al aciclovirului nu este afectat.

Femei gravide

Un studiu al farmacocineticii valaciclovirului și aciclovirului efectuat în timpul sarcinii târzii (ultimul trimestru de sarcină), indică faptul că sarcina nu afectează farmacocinetica valaciclovirului.

Excreția în laptele matern

După administrarea orală a unei doze de 500 mg de valaciclovir, concentrațiile maxime ale aciclovirului în laptele matern ($C_{\max}$) au variat de la 0,5 la 2,3 timpi corespunzători concentrațiilor plasmatice materne de aciclovir. Concentrația mediană a aciclovirului în laptele matern a fost 2,24 micrograme/ml (9,95 micromoli/l). Cu o doză maternă de valaciclovir de 500 mg administrat de 2 ori pe zi, sugarul alăptat va fi expus la o doză zilnică orală de aciclovir de aproximativ 0,61 mg/kg și zi. Timpul de înjumătățire prin eliminare al aciclovirului din laptele matern a fost similar cu timpul de înjumătățire plasmatică. Valaciclovirul sub formă nemetabolizată nu a fost detectat în plasmă sau laptele mamei sau în urina sugarului.

5.3 Date preclinice de siguranță

Datele non-clinice nu au evidențiat niciun risc special pentru om pe baza studiilor convenționale farmacologice privind evaluarea siguranței, toxicitatea după doze repetate, genotoxicitatea și carcinogenitatea.

Valaciclovirul administrat pe cale orală nu a influențat fertilitatea masculilor sau femelelor de șobolan.

Valaciclovirul nu a fost teratogen la șobolani sau iepuri. Valaciclovir este aproape complet metabolizat la aciclovir. Administrarea subcutanată de aciclovir în teste acceptate la nivel internațional nu a produs efecte teratogene la șobolani sau iepuri. În studii suplimentare efectuate la șobolani, au fost observate anomalii fetale și toxicitate maternă la doze subcutanate care au indus concentrații plasmatice de aciclovir de

100 micrograme/ml (de 10 ori mai mari decât administrarea unei doze unice de valaciclovir de 2000 mg la oamenii cu funcție renală normală).

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Nucleu

Celuloză microcristalină
Crospovidonă
Povidonă
Stearat de magneziu
Dioxid de siliciu coloidal

Film

Hipromeloză
Dioxid de titan
Macrogol
Polisorbat 80 (numai pentru comprimatele de 500 mg și 1000 mg)
Cerneală albastră de inscripționare FT203, conținând albastru strălucitor FCF (E 133) (numai pentru

comprimatele de 250 mg și 1000 mg)
Ceară Carnauba

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

Comprimate de 250 mg, comprimate de 1000 mg
2 ani

Comprimate de 500 mg
3 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la temperaturi sub 30°C.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Cutii cu blistere din clorură de polivinil/Al.

Comprimate de 250 mg
Cutii cu 60 de comprimate

Comprimate de 500 mg
Cutii cu 10, 30, 42, 90 sau 112 comprimate
Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

Comprimate de 1000 mg
Cutii cu 21 de comprimate

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Fără cerințe speciale

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

[vezi Anexa I - A se completa la nivel național]

{Nume și adresă}

<{Tel}>

<{Fax}>

<{e-mail}>

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

[A se completa la nivel național]

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

[A se completa la nivel național]

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

[A se completa la nivel național]

ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Valtrex și numele asociate (vezi Anexa I) 250 mg comprimate filmate
[vezi Anexa I – A se completa la nivel național]
Valaciclovir

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare comprimat conține clorhidrat de valaciclovir echivalent cu valaciclovir 250 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

Comprimate filmate
60 de comprimate

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Administrare orală.
A se citi prospectul înainte de utilizare.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA ÎNDEMÂNA ȘI VEDEREA COPIILOR

A nu se lăsa la îndemâna și vederea copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP {LL AAAA}

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la temperaturi sub 30°C.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

[vezi Anexa I – A se completa la nivel național]

{Nume și adresă}

<{Tel}>

<{Fax}>

<{e-mail}>

12. NUMĂRUL(E) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

[A se completa la nivel național]

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

[A se completa la nivel național]

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

[A se completa la nivel național]

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

[A se completa la nivel național]

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE TERMOSUDATĂ

BLISTERE

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Valtrex și numele asociate (vezi Anexa I) 250 mg comprimate filmate
[Vezi Anexa I – A se completa la nivel național]
Valaciclovir

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

[vezi Anexa I – A se completa la nivel național]

3. DATA DE EXPIRARE

EXP {LL AAAA}

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. ALTE INFORMAȚII

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Valtrex și numele asociate (vezi Anexa I) 500 mg comprimate filmate
[Vezi Anexa I – A se completa la nivel național]
Valaciclovir

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare comprimat conține clorhidrat de valaciclovir echivalent cu valaciclovir 500 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

Comprimate filmate
10 comprimate
30 de comprimate
42 de comprimate
90 de comprimate
112 comprimate

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Administrare orală.
A se citi prospectul înainte de utilizare.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA ÎNDEMÂNA ȘI VEDEREA COPIILOR

A nu se lăsa la îndemâna și vederea copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP {LL AAAA}

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la temperaturi sub 30°C.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

[vezi Anexa I – A se completa la nivel național]

{Nume și adresă}

<{Tel}>

<{Fax}>

<{e-mail}>

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

[A se completa la nivel național]

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

[A se completa la nivel național]

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

[A se completa la nivel național]

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

[A se completa la nivel național]

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE TERMOSUDATĂ

BLISTERE

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Valtrex și numele asociate (vezi Anexa I) 500 mg comprimate filmate
[Vezi Anexa I – A se completa la nivel național]
Valaciclovir

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

[vezi Anexa I – A se completa la nivel național]

3. DATA DE EXPIRARE

EXP {LL AAAA}

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. ALTE INFORMAȚII

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Valtrex și numele asociate (vezi Anexa I) 1000 mg comprimate filmate
[Vezi Anexa I – A se completa la nivel național]
Valaciclovir

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare comprimat conține clorhidrat de valaciclovir echivalent cu valaciclovir 1000 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

Comprimate filmate
21 de comprimate

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Administrare orală.
A se citi prospectul înainte de utilizare.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA ÎNDEMÂNA ȘI VEDEREA COPIILOR

A nu se lăsa la îndemâna și vederea copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP {LL AAAA}

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la temperaturi sub 30°C.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

[vezi Anexa I – A se completa la nivel național]

{Nume și adresă}

<{Tel}>

<{Fax}>

<{e-mail}>

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

[A se completa la nivel național]

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

[A se completa la nivel național]

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

[A se completa la nivel național]

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

[A se completa la nivel național]

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE TERMOSUDATĂ

BLISTERE

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Valtrex și numele asociate (vezi Anexa I) 1000 mg comprimate filmate
[Vezi Anexa I – A se completa la nivel național]
Valaciclovir

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

[vezi Anexa I – A se completa la nivel național]

3. DATA DE EXPIRARE

EXP {LL AAAA}

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. ALTE INFORMAȚII

PROSPECT

PROSPECT: INFORMAȚII PENTRU UTILIZATOR

Valtrex și numele asociate (vezi Anexa I) 250 mg comprimate filmate
Valtrex și numele asociate (vezi Anexa I) 500 mg, comprimate filmate
Valtrex și numele asociate (vezi Anexa I) 1000 mg comprimate filmate
Valaciclovir

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să luați acest medicament.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.
- Acest medicament a fost prescris pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași simptome cu ale dumneavoastră.
- Dacă vreuna dintre reacțiile adverse devine gravă sau dacă observați orice reacție adversă nemenționată în acest prospect, vă rugăm să-i spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului

În acest prospect găsiți:

1. Ce este Valtrex și pentru ce se utilizează
2. Înainte să luați Valtrex
3. Cum să luați Valtrex
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Valtrex
6. Informații suplimentare

1. Ce este Valtrex și pentru ce se utilizează

Valtrex aparține unui grup de medicamente denumite antivirale. Acționează prin distrugerea sau oprirea creșterii virusurilor denumite herpes simplex (VHS), virusul varicelo-zosterian (VZV) și virus citomegalic (VCM).

Valtrex poate fi utilizat pentru:

- tratamentul zonei zoster (la adulți).
- tratamentul infecțiilor de la nivelul pielii cu VHS și a herpesului genital (la adulți și adolescenți cu vârsta peste 12 ani). De asemenea, se utilizează pentru prevenirea reapariției acestor infecții.
- tratamentul herpesului simplu (la adulți și adolescenți cu vârsta peste 12 ani).
- prevenirea infecției cu VCM după transplantul de organe (la adulți și adolescenți cu vârsta peste 12 ani).
- tratarea și prevenirea infecțiilor de la nivelul ochilor cu VHS

2. Înainte să luați Valtrex

Nu luați Valtrex

- dacă sunteți alergic (hipersensibil) la valaciclovir sau la aciclovir sau la oricare dintre celelalte componente ale Valtrex (enumerate la punctul 6).
- Nu luați Valtrex dacă aceasta se aplică în cazul dumneavoastră. Dacă nu sunteți sigur, discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul înainte de a lua Valtrex.

Aveți grijă deosebită când utilizați Valtrex

Discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul înainte de a lua Valtrex dacă:

- **aveți probleme cu rinichii**
- **aveți probleme cu ficatul**
- **aveți peste 65 de ani**

- **aveți sistemul imunitar slăbit**

Dacă nu sunteți sigur că una sau mai multe din cele de mai sus sunt valabile în cazul dumneavoastră, discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul înainte de a lua Valtrex.

Prevenirea transmiterii herpesului genital altor persoane

Dacă luați Valtrex pentru tratamentul sau prevenirea herpesului genital, sau dacă ați avut în trecut herpes genital, trebuie să practicați în continuare sexul protejat, inclusiv utilizarea prezervativelor. Este important să preveniți transmiterea infecției altor persoane. Dacă aveți vezicule sau ulcerări în zona genitală, nu trebuie să faceți sex.

Folosirea altor medicamente

Vă rugăm să spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați sau ați luat recent orice alte medicamente, inclusiv dintre cele eliberate fără prescripție medicală, inclusiv medicamente pe bază de plante medicinale.

Vă rugăm să spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați alte medicamente care afectează rinichii. Acestea includ: aminoglicozide, compuși organoplatinici, substanțe de contrast pe bază de iod, metotrexat, pentamidină, foscarnet, ciclosporină, tacrolimus, cimetidină și probenecid.

Dacă luați Valtrex pentru tratamentul zonei zoster sau după ce ați avut un transplant de organ, întotdeauna spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului despre alte medicamente pe care le luați.

Sarcina și alăptarea

De regulă, Valtrex nu este recomandat în timpul sarcinii. Dacă sunteți sau credeți că ați putea fi gravidă sau dacă plănuți să rămâneți gravidă, nu luați Valtrex fără să discutați cu medicul dumneavoastră. În timpul sarcinii sau alăptării medicul dumneavoastră va evalua beneficiul adus dumneavoastră prin tratament cu Valtrex, comparându-l cu riscul pentru copilul dumneavoastră.

Conducerea vehiculelor sau folosirea utilajelor

Valtrex poate provoca reacții adverse care afectează capacitatea de a conduce.

➔ Nu conduceți și nu folosiți utilaje decât dacă sunteți sigur că nu sunteți afectat.

3. Cum să luați Valtrex

Luați întotdeauna Valtrex exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră. Trebuie să discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteți sigur.

Doza pe care trebuie să o luați va depinde de motivul pentru care medicul a prescris Valtrex pentru dumneavoastră. Medicul va discuta despre acest lucru cu dumneavoastră.

Tratamentul zonei zoster

- Doza uzuală este de 1000 mg (un comprimat de 1000 mg sau două comprimate de 500 mg) de trei ori pe zi.
- Trebuie să luați Valtrex timp de 7 zile.

Tratamentul herpesului simplu

- Doza uzuală este de 2000 mg (două comprimate de 1000 mg sau patru comprimate de 500 mg) de două ori pe zi.
- A doua doză trebuie luată la 12 ore (nu mai devreme de 6 ore) după prima doză.
- Trebuie să luați Valtrex numai o zi (două doze).

Tratamentul infecțiilor de la nivelul pielii cu VHS și a herpesului genital

- Doza uzuală este de 500 mg (un comprimat de 500 mg sau două comprimate de 250 mg) de două ori pe zi.
- Pentru prima infecție trebuie să luați Valtrex timp de cinci până la zece zile dacă medicul dumneavoastră vă recomandă acest lucru. Pentru infecțiile recidivate, durata tratamentului este în mod normal de 3-5 zile.

Prevenirea revenirii infecțiilor cu VHS după ce le-ați avut

- Doza uzuală este de un comprimat de 500 mg, o dată pe zi.
- Unele persoane cu recidive frecvente pot avea un beneficiu dacă iau un comprimat de 250 mg de două ori pe zi.
- Trebuie să luați Valtrex până când medicul vă spune să opriți tratamentul.

Împiedicarea infecției cu VCM (*virus citomegalic*)

- Doza uzuală este de 2000 mg (două comprimate de 1000 mg sau 4 comprimate de 500 mg) de patru ori pe zi.
- Trebuie să luați fiecare doză la interval de 6 ore.
- De regulă, veți începe să luați Valtrex cât de repede posibil după operație.
- Trebuie să luați Valtrex timp de aproximativ 90 zile după operație, până când medicul dumneavoastră vă spune să opriți tratamentul.

Medicul dumneavoastră vă poate modifica doza de Valtrex dacă:

- aveți vârsta peste 65 de ani
 - aveți un sistem imunitar slab
 - aveți probleme cu rinichii.
- ➔ Discutați cu medicul dumneavoastră înainte de a lua Valtrex, dacă oricare dintre cele de mai sus se aplică în cazul dumneavoastră.

Cum să luați acest medicament

- Luați acest medicament pe cale orală
- Înghițiți comprimatele întregi cu un pahar cu apă
- Luați Valtrex la aceeași oră în fiecare zi.
- Luați Valtrex așa cum v-a recomandat medicul dumneavoastră sau farmacistul.

Persoanele cu vârsta peste 65 de ani sau cu probleme renale

Este foarte important ca, în timpul tratamentului cu Valtrex, să beți apă în mod regulat în timpul zilei. Aceasta va ajuta la reducerea reacțiilor adverse care pot afecta rinichii sau sistemul nervos. Medicul dumneavoastră vă va monitoriza cu atenție pentru a vedea dacă apar semne ale acestor reacții adverse. Reacțiile adverse ale sistemului nervos pot include stare de confuzie sau de agitație, sau o stare neobișnuită de somnolență sau de toropeală.

Dacă luați mai mult decât trebuie din Valtrex

De regulă, Valtrex nu este nociv decât dacă luați o doză prea mare timp de mai multe zile. Dacă luați prea multe comprimate vă puteți simți rău, puteți prezenta vărsături, stare de confuzie, stare de agitație sau stare de somnolență neobișnuită. Discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă luați prea mult Valtrex. Luați cutia medicamentului cu dumneavoastră.

Dacă uitați să luați Valtrex

- Dacă uitați să luați Valtrex, luați-l imediat ce vă amintiți. Cu toate acestea, dacă este aproape ora la care trebuie să luați doza următoare, săriți peste doza uitată.
- Nu luați o doză dublă pentru a compensa doza uitată.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, Valtrex poate provoca reacții adverse la unele persoane. Următoarele reacții adverse pot apărea în cazul tratamentului cu acest medicament:

Condiții care necesită atenție

- reacții alergice severe (*anafilaxie*). Acestea sunt rare la persoanele care iau Valtrex. Dezvoltarea rapidă a simptomelor include:
- înroșire a feței, erupție trecătoare pe piele însoțită de mâncărime
- umflare a buzelor, feței, gâtului și căilor respiratorii superioare, determinând dificultăți în respirație (*angioedem*)
- prăbușire a tensiunii arteriale ducând până la colaps
- ➔ Dacă aveți o reacție alergică, opriți administrarea de Valtrex și adresați-vă imediat unui medic.

Foarte frecvente (afectează mai mult de 1 din 10 persoane):

- durere de cap

Frecvente (afectează până la 1 din 10 persoane):

- senzație de rău
- amețeli
- vărsături
- diaree
- reacție pe piele după expunerea la lumina soarelui (*fotosensibilitate*).
- erupție trecătoare pe piele

Mai puțin frecvente (afectează până la 1 din 100 persoane)

- stare de confuzie
- vederea sau auzul unor lucruri care nu sunt acolo (*halucinații*)
- stare de extremă somnolență
- tremurături
- stare de agitație

De regulă, aceste reacții adverse ale sistemului nervos apar la persoanele cu probleme la nivelul rinichilor, la vârstnici sau la pacienții cu transplant de organ care iau doze mari de Valtrex, de peste 8 grame pe zi. De regulă, aceste persoane se simt mai bine când tratamentul cu Valtrex este oprit sau când doza este redusă.

Alte reacții adverse mai puțin frecvente

- scurtare a respirației (*dispnee*)
- disconfort la nivelul stomacului
- erupție trecătoare pe piele uneori însoțită de mâncărime, blânde pe piele (*urticarie*)
- durere lombară (durere la nivelul rinichilor)

Reacții adverse mai puțin frecvente care pot apărea la analizele de sânge:

- reducere a numărului de celule albe (*leucopenie*)
- reducere a numărului de *trombocite* din sânge, care sunt celule care ajută la formarea cheagurilor de sânge (*trombocitopenie*)
- creștere a substanțelor produse la nivelul ficatului.

Rare (care afectează până la 1 din 1000 de persoane)

- lipsă de stabilitate la mers și lipsă de coordonare (*ataxie*)
- vorbire lentă, neclară (*dizartrie*)
- crize convulsive (convulsii)
- alterare a funcției creierului (*encefalopatie*)
- inconștiență (*comă*)
- gânduri confuze sau tulburi

De regulă, aceste reacții adverse ale sistemului nervos apar la persoanele cu probleme la nivelul rinichilor, la vârstnici sau la pacienții cu transplant de organ care iau doze mari de Valtrex, de peste 8 grame pe zi. De regulă, aceste persoane se simt mai bine când tratamentul cu Valtrex este oprit sau când doza este redusă.

Alte reacții adverse rare:

- probleme la nivelul rinichilor, cu eliminarea unei cantități mici de urină sau lipsa totală a eliminării urinei.

5. Cum se păstrează Valtrex

- A nu se lăsa la îndemâna și vederea copiilor.
- Nu utilizați Valtrex după data de expirare înscrisă pe cutie. Data de expirare (Exp.) se referă la ultima zi a lunii respective.
- A se păstra la temperaturi sub 30°C.
- Medicamentele nu trebuie aruncate pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să eliminați medicamentele care nu vă mai sunt necesare. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Informații suplimentare

Ce conține Valtrex

- Substanța activă este valaciclovir. Fiecare comprimat conține valaciclovir 250 mg, 500 mg sau 1000 mg (sub formă de clorhidrat de valaciclovir).

Celelalte componente sunt:

Nucleu

Celuloză microcristalină
Crospovidonă,
Povidonă
Stearat de magneziu,
Dioxid de siliciu coloidal

Film

Hipromeloză
Dioxid de titan,
Macrogol
Polisorbat 80 (numai pentru comprimate de 500 mg și 1000 mg)
Cerneală de inscripționare FT203 conținând albastru strălucitor FCF (E 133) (numai pentru comprimate de 250 mg și 1000 mg)
Ceară Carnauba

Cum arată comprimatele de Valtrex și conținutul ambalajului

Comprimatele de Valtrex sunt ambalate în cutii cu blistere din clorură de polivinil/Al.

Comprimatele de Valtrex de 250 mg sunt distribuite în cutii care conțin 60 de comprimate filmate. Acestea sunt de culoare albă și sunt inscripționate cu „GX CE7” pe una dintre fețe.

Comprimatele de Valtrex de 500 mg sunt distribuite în cutii care conțin 10, 30, 42, 90 sau 112 comprimate filmate. Acestea sunt de culoare albă și sunt marcate cu „GX CF1” pe una dintre fețe.

Comprimatele de Valtrex de 1000 mg sunt distribuite în cutii care conțin 21 de comprimate filmate. Acestea sunt de culoare albă și sunt inscripționate cu „GX CF2” pe una dintre fețe.

Deținătorul autorizației de punere pe piață și producătorul

[vezi Anexa I - A se completa la nivel național]

Nume și adresă

Tel

Fax

e-mail

Acest medicament a fost autorizat în Statele Membre ale Spațiului Economic European sub următoarele denumiri comerciale:

Austria, Bulgaria, Cipru, Republica Cehă, Estonia, Finlanda, Germania, Grecia, Islanda, Irlanda, Letonia, Lituania, Malta, Norvegia, Portugalia, România, Republica Slovacia, Slovenia, Spania, Suedia, Marea Britanie: Valtrex.

Franța, Belgia, Danemarca, Italia, Luxemburg, Olanda: Zelitrex.

Acest prospect a fost aprobat în {LL/AAAA}.

[A se completa la nivel național]